

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

**Lateralisation des Verlustes der grauen Substanz bei Chorea Huntington  
- eine Voxel-basierte Morphometrie-Studie -**

Michael Städtler

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. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. M. Mühlau
2. Univ.-Prof. Dr. Dr. Th. R. Tölle

Die Dissertation wurde am 30.10.2008 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 18.03.2009 angenommen.



*Anna, Therese, Franz und meinen Eltern gewidmet*



# Inhalt

0.	Abkürzungsverzeichnis.....	0
1.	Einleitung.....	1
1.1.	Die Chorea Huntington .....	1
1.2.	Voxel-basierte Morphometrie.....	11
1.3.	Aufgabenstellung .....	14
2.	Material und Methoden.....	15
2.1.	Studienteilnehmer .....	15
2.2.	Voxel-basierte Morphometrie.....	16
2.3.	Erhebung der neuropsychologischen Parameter .....	22
2.4.	Auswertung .....	23
3.	Ergebnisse .....	25
3.1.	Ergebnisse der neuropsychologischen Untersuchungen mittels CERAD-NP- Testbatterie .....	25
3.2.	Globaler Verlust an grauer Substanz .....	26
3.3.	Lokale Verteilung des Verlustes an grauer Substanz .....	26
3.4.	Asymmetrie des Verlustes an grauer Substanz .....	29
3.5.	Korrelation des Verlustes an grauer Substanz mit den übrigen klinischen Parametern .....	31
4.	Diskussion.....	32
5.	Zusammenfassung.....	39
6.	Literatur- und Abbildungsverzeichnis .....	40

## 0. Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abb.	Abbildung
BA	Brodman Areal
CAG	Cytosin-Adenin-Guanin
CERAD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
CERAD-NP-Testbatterie	Neuropsychologische Testbatterie des Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
G	Gyrus
GABA	Gammaaminobuttersäure
GS	Graue Substanz
L	Links
LD	Lateralisationsdatensatz
MMSE	Mini Mental State Examination
MNI	Montreal Neurological Institute
MP-RAGE	Magnetization-prepared rapid-acquisition gradient echo
mRNA	Messenger Ribonukleinsäure
MRT	Magnetresonanztomographie
mUHDRS	Motorischer Abschnitt der Unified Huntington Disease Rating Scale
n.s.	Nicht signifikant
PET	Positronenemissionstomographie
R	Rechts
ROI	Region of interest
SPM	Statistical parametric map
SPM2	Statistical parametric mapping Version 2
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TE	Echozeit
TIV	Totales intrakranielles Volumen
TR	Wiederholungszeit
UHDRS	Unified Huntington Disease Rating Scale
VBM	Voxel-basierte Morphometrie
WS	Weißer Substanz

# 1. Einleitung

## 1.1. Die Chorea Huntington

### 1.1.1. Historischer Abriss

Die Chorea Huntington (Synonyme: Huntingtonsche Krankheit, Morbus Huntington, Chorea major, erblicher Veitstanz) ist eine hereditäre, autosomal dominant vererbte Krankheit. Sie führt zu einer Degeneration umschriebener Bereiche des zentralen Nervensystems. Klinisch zeigt sie sich mit der Symptomtrias hyperkinetische Bewegungsstörung, Wesensänderung und kognitive Leistungseinbuße (Folstein, 1989).

Die Bezeichnung der Krankheit leitet sich vom griechischen „choreia“ ab, was Tanzen oder rhythmische Bewegung bedeutet. Früher wurde die Krankheit in Deutschland als „Veitstanz“ bezeichnet. Wie unter anderem auch vom europäischen Gerichtshof festgestellt, wird diese Bezeichnung heute jedoch mit der Rassenhygiene der Nationalsozialisten in Verbindung gebracht und sollte nicht mehr verwendet werden (Behric A. et al., Wikipedia im Internet, 2007).

Erstmals in Verbindung mit dem Namen Vitus stand die Bewegungsstörung im Juli 1374, als eine Gruppe wild tanzender und schreiender Menschen in Aix-la-Chapelle den heiligen Vitus um Hilfe anbetete (Esterianna et al., Homepage des „letter of dance“, o.J.). Man nimmt an, dass die Tänzer dem Ergotismus verfallen waren, dass sie also an einer Vergiftung mit Mutterkorn litten (*Claviceps purpurea*, ein pilzlicher Getreideparasit, der unter anderem Ergotamin bildet). Der heilige Vitus war der Patron der Schauspieler und Tanzenden ([www.heiligenlexikon.de](http://www.heiligenlexikon.de) im Internet, 2008).

Im 16. Jahrhundert benutzte Paracelsus erstmals den Namen „chorea sancti Viti“, um eine Krankheit mit spontanen, unwillkürlichen Bewegungen zu beschreiben (Jourin et al., Homepage des Huntington´s outreach project for education, 2005). Später differenzierte Paracelsus zwischen drei unterschiedlichen Formen der Chorea, darunter die „chorea naturalis“, hinter der die Forscher heute die Chorea Huntington vermuten (Brooks et al., 1998).

Ein Jahrhundert später beschrieb der englische Arzt Thomas Sydenham (1624-1689) Patienten mit choreatiformen Erkrankungen, die heute auf das rheumatische Fieber zurückgeführt werden (Jourin et al., Homepage des Huntington's outreach project for education, 2005).

1872 veröffentlichte George Huntington unter dem Titel „on chorea“ Beobachtungen an Patienten seines Vaters (Huntington, 1872). Darin beschrieb er die klassischen Symptome der Erkrankung sowie die Erbllichkeit. Bis heute trägt die Erkrankung seinen Namen.

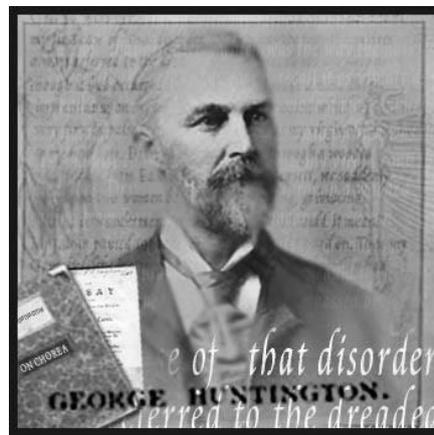


Abb. 1.1.: George Huntington

Eine der berühmtesten an Chorea Huntington erkrankten Personen war der amerikanische Songwriter und Poet Woody Guthrie (1912-1967). Nach seinem Tod gründete seine Frau Marjorie das „Comittee to Combat Huntington's Disease“, die jetzige „Huntington's Disease Society of America“. Auch dadurch konnte die Krankheit in der Öffentlichkeit bekannter gemacht und die Forschung über diese Erkrankung gefördert werden.

Über ein Jahrhundert nach der Veröffentlichung George Huntingtons wurde im Jahre 1983 der Gendefekt lokalisiert, der für die Chorea Huntington verantwortlich ist. Das krankheitsverursachende Gen befindet sich am N-terminalen Ende auf dem kurzen Arm des Chromosoms 4 (4p 16.3) (Gusella et al., 1983). 1993 wurde die Mutation im Bereich des Gens identifiziert. Sie wird als IT 15 (gene interesting transcript 15) bezeichnet (The Huntington's Disease Collaborative Research Group, 1993). Das pa-

thologische Gen ist aus 67 Exons zusammengesetzt und kodiert ein Protein aus 3144 Aminosäuren mit der Bezeichnung „Huntingtin“ (Young, 2003). Das bei der Erkrankung verlängerte Exon 1 beinhaltet eine polymorphe CAG-Triplett-Sequenz (Cytosin-Adenin-Guanin). Dieses Triplett kodiert die Aminosäure Glutamin, welches in Abhängigkeit von der Anzahl der CAG-Wiederholungen vermehrt in das Protein eingebaut wird. Deshalb wird die Erkrankung auch als „Polyglutaminerkrankung“ bezeichnet.

### **1.1.2. Klinisches Erscheinungsbild**

Die Symptomatik der Chorea Huntington lässt sich in motorische, emotionale bzw. psychiatrische und kognitive Komponenten einteilen.

Bewegungsstörungen:

Die Bewegungsstörungen bei der Chorea Huntington sind für Außenstehende und auch für Betroffene selbst zu Beginn das auffälligste Zeichen. Sie imponieren zunächst in den Extremitäten distal als unwillkürliche, wurmartige, einschließende Bewegungen. Außerdem kommt es zu einer Verlangsamung und Sakkadierung der Augenbewegungen. Dabei fällt bereits bei eigentlich präsymptomatischen Patienten eine leichte Zunahme dieser Sakkaden auf, diese werden im Verlauf der Erkrankung immer stärker und gelten als einer der Indikatoren für den krankheitsbedingten Funktionsverlust (Hicks et al., 2008). Im Verlauf der Erkrankung geht die Bewegungsstörung auf die gesamte quergestreifte Muskulatur über. Die choreatischen Hyperkinesien nehmen in den frühen Stadien stärker zu als in späteren (Marder et al., 2000). Eine weitere Einflussgröße scheint das Alter bei Krankheitsbeginn zu sein. Bei jüngeren Patienten herrschen dystone Bewegungsstörungen vor, bei älteren die choreatischen Hyperkinesien. Außerdem wird bei jüngeren Patienten auch eine schnellere Zunahme der Symptomatik beobachtet (Mahant et al., 2003). Die eingeschränkte Koordination der Bewegungen ist dafür verantwortlich, dass der Patient erhebliche Probleme beim Schlucken von Nahrung bekommt, was die Gewichtsabnahme durch den erhöhten Energieverbrauch noch verstärkt. Mit fortschreitender Erkrankung nimmt die manuelle Dyspraxie zu und erschwert den koordinierten Ablauf zielgerichteter Bewegungen. Gehen und Stehen wird zunehmend schwieriger, die Sprache

wird sakkadiert, die normale Artikulationsfähigkeit geht verloren. Neben dem klassischen Bild der Hyperkinesien treten im späteren Verlauf andere motorische Symptome wie Akinese, Rigor und Myoklonien in den Vordergrund.

Im Gegensatz zur hyperkinetischen Verlaufsform steht die akinetisch-rigide „Westphal-Variante“ (Westphal, 1883). Diese wird auch als juvenile Form der Chorea Huntington bezeichnet. Hier stehen Bradykinesie, Rigidität und Dystonie bei rapider Progredienz sowie tonisch-klonische und komplex-fokale Anfälle im Vordergrund. Sie tritt bereits vor dem 20. Lebensjahr auf und betrifft Patienten mit einer hohen CAG-Wiederholungszahl.

Emotionale bzw. psychiatrische Störungen:

An Chorea Huntington erkrankte Patienten weisen eine große Bandbreite an psychiatrischen Symptomen auf. Die Betroffenen zeigen unter anderem tiefgreifende abnorme Verhaltensmuster mit affektiven und schizophreniformen Syndromen oder Veränderungen der Persönlichkeit (Caine et al., 1983). Ein Problem besonders für pflegende Angehörige ist die zunehmende Aggressivität. Zudem ist die Suizidrate deutlich erhöht (Schoenfeld et al., 1984). Dabei lassen sich zwei kritische Perioden beobachten. Der erste Häufigkeitsgipfel ist kurz vor Bekanntgabe der gesicherten Diagnose. Ein zweiter folgt im fortgeschrittenen Stadium, wenn das Ende der Unabhängigkeit absehbar scheint (Paulsen et al., 2005). Der Suizid ist eine der häufigsten Todesursache bei an Chorea Huntington erkrankten Patienten (Witjes-Ané, 2003).

Kognitive Störungen:

Der Beginn der kognitiven Störungen ist schwer festzustellen. Zunehmend gibt es Berichte, dass vermeintlich gesunde Patienten bereits Auffälligkeiten in bestimmten Aufmerksamkeitsdomänen aufweisen (Lemiere et al., 2004). Auch wurde gezeigt, dass diese Patienten Gesichter, die Ekel ausdrücken, nicht so gut wie Kontrollpersonen erkannten, was mit einer Minderaktivierung der Inselrinde korrelierte (Hennenlotter et al., 2004). Weiterhin werden bereits im frühen Krankheitsverlauf Defizite im Bereich der Exekutivfunktionen beschrieben, so zum Beispiel Schwierigkeiten, selbstständig initiierte Handlungen zielstrebig zu planen und auszuführen. Später ist die Chorea Huntington durch eine dementielle Entwicklung gekennzeichnet. Sie beginnt zunächst mit einer Abnahme der Konzentrations- und Merkfähigkeit. Im Verlauf fällt

eine zunehmende Denkverlangsamung und Auffassungsstörung auf. Außerdem ist das verbale Kurzzeitgedächtnis gestört, was sich zum Beispiel in einer signifikanten Abnahme der Leistungen bei Benennung von Gegenständen zeigt (Lemiere et al., 2004). Auffällig ist, dass Patienten mit einem Krankheitsbeginn nach dem 60. Lebensjahr häufig eine langsamere Progression der kognitiven Leistungseinbußen aufweisen.

Ergänzend zu den oben genannten Symptomen gibt es eine variable Bandbreite vegetativer Störungen. Unter anderem werden Schlafstörungen, Libido- und Potenzverlust, Veränderungen des Appetits, Hyperhidrosis sowie Harn- und Stuhlinkontinenz beobachtet.

### **1.1.3. Epidemiologie, Erkrankungsbeginn und Erkrankungsdauer**

Die Chorea Huntington gehört zu den häufigsten hereditären Erkrankungen des zentralen Nervensystems. Die Prävalenz in Europa liegt bei fünf bis zehn Erkrankten pro 100 000 Einwohner (Meincke et al., 2003). Betroffen sind Männer und Frauen gleichermaßen. Eine Studie in Bayern hat regional eine Prävalenz von 30-50 Erkrankten pro eine Million Einwohner ergeben (Rehm, 2003). Die meisten Patienten weisen eine positive Familienanamnese auf, während Neumutationen nur selten (1-3%) auftreten (Andrew et al., 1997).

Der Erkrankungsbeginn liegt zwischen der Kindheit und dem achten Lebensjahrzehnt (Shoulson, 1986). Beim Großteil der Patienten treten ab dem 4. Lebensjahrzehnt die ersten Symptome auf. Die exakte klinische Diagnosestellung des Krankheitsbeginns ist auf Grund der vielfältigen Symptomatik schwierig und hängt vom Untersucher ab. Wegweisend ist eine positive Familienanamnese. Jung Erkrankte fallen eher durch eine psychiatrische Symptomatik auf, während bei älteren Patienten meist die motorische Komponente im Vordergrund steht (Mahant et al., 2003). Außerdem wird das klinische Erscheinungsbild auch durch den Gesamtzustand des einzelnen Patienten beeinflusst. So führen Ermüdung, Stress, Stimmungsschwankungen oder einschneidende persönliche Erlebnisse zu unterschiedlichen Ergebnissen bei der klinischen Untersuchung (Bachoud-Lévi et al., 2001). Somit ist es auch für den erfahrenen Kli-

niker schwierig, den Beginn der Erkrankung eindeutig festzulegen und die Symptome sicher der Chorea Huntington zuzuordnen.

Gesichert wird die Diagnose seit 1993 mit einer molekulargenetischen Untersuchung. Dadurch kann bereits bei noch asymptomatischen Personen die Diagnose der Chorea Huntington gestellt werden (Kremer et al., 1994). Die Anzahl der CAG-Repeats wird an den Lymphozyten im EDTA-Blut mit einer Sensitivität von 98% und einer Spezifität von 100% ermittelt. Vereinzelt wurden auch Patienten mit huntingtonspezifischen Symptomen beschrieben, ohne dass bei ihnen die typische Zunahme der CAG-Repeats auf Chromosom 4 nachweisbar gewesen wäre. Diese Fälle bezeichnet man als „Huntington´s disease-like disease“ (Andrew et al., 1994). Einen ebenfalls klinisch ähnlichen Phänotyp wiesen Patienten mit einer erhöhten Anzahl des PRNP-Gens (ein Prionprotein) auf (Moore et al., 2001).

Die Krankheit schreitet unaufhaltsam fort. Die durchschnittliche Erkrankungsdauer nach Diagnosestellung beträgt etwa 20 Jahre. Eine kausale Therapie ist nicht bekannt. Im Mittelpunkt der Behandlung steht die symptomatische Therapie mit dem Dopaminantagonisten Tetrabenazin zum Kupieren der Hyperkinesien im Frühstadium (Huntington Study Group, 2006) und mit Neuroleptika. Außerdem kann eine Intervention bei psychopathologischer Exazerbation mit Benzodiazepinen und anderen Sedativa erfolgen. Weiterhin werden die Patienten logopädisch, ergotherapeutisch und psychotherapeutisch betreut. Mit zunehmender Krankheitsdauer steigt die Pflegebedürftigkeit. Bei fortgeschrittener Erkrankung führt die Kombination aus erhöhtem Energieverbrauch und einer oft hochgradig ausgeprägten Dysphagie zur Kachexie. Die Patienten versterben häufig an Atemwegsinfekten auf der Grundlage dieser Komplikationen (Scholz, 1993).

#### **1.1.4. Neuropathologischer, genetischer und molekularbiologischer Hintergrund**

Bei der Chorea Huntington findet sich eine generalisierte Atrophie des Gehirns. Dabei sind umschriebene Bereiche nachweisbar, die stärker betroffen sind. Neuropathologisch lässt sich eine Degeneration besonders im Neostriatum (Nucleus cauda-

tus und Putamen) nachweisen, die bereits zu Krankheitsbeginn auftritt. Im Verlauf atrophiert die Großhirnrinde, was sich klinisch durch zunehmende kognitive und psychiatrische Störungen manifestiert. Vom Untergang am stärksten betroffen sind die sogenannten mittelgroßen Neurone, die 80% der striatalen Nervenzellen ausmachen. Stimuliert werden sie von glutamatergen Neuronen des Kortex sowie von dopaminergen Neuronen aus der Substantia nigra (Gerfen, 1992). Als Neurotransmitter enthalten sie Gammaaminobuttersäure (GABA) und projizieren mit ihren Axonen in die nachgeschalteten Basalganglienstrukturen (Martin und Gusella, 1986). Außerdem wird eine Astrogliose beschrieben, deren Ursache vermutlich ein relatives Überleben der Astrozyten in einem ansonsten schrumpfenden Striatum ist (Lange et al., 1976). Weiterhin lassen sich subtile Veränderungen im präfrontalen Kortex nachweisen. Auch im Bereich des Hypothalamus, Thalamus, Kleinhirn sowie in der Substantia nigra wird eine geringere Neuronendichte beschrieben (Vonsattel et al., 1985). Aufgrund des regionalen Verteilungsmusters der Atrophie lassen sich keine eindeutigen Aussagen zur Sicherung der Diagnose treffen. Ein für die Chorea Huntington kennzeichnendes Muster ist aber erkennbar. Vonsattel et al. legten 1985 eine Gradeinteilung fest, die die Autoren durch post-mortem-Untersuchungen an 163 klinisch diagnostizierten Patienten ausarbeiteten. Sie erstellten eine Klassifikation mit fünf Stufen ansteigender striataler Atrophie (0 bis IV), die mit dem Schweregrad der klinischen Beeinträchtigungen korrelierte. Bei Grad 0 konnten bei klinisch bereits manifestem Phänotyp keinerlei mikro- oder makroskopische Veränderungen nachvollzogen werden. Bei Grad I bis III zeigte sich ein Fortschreiten makroskopischer Veränderungen. Diese beginnen latero-dorsal, verlaufen weiter über den medio-dorsalen sowie den latero-dorsalen Bereich des Neostriatums. Gleichzeitig nehmen die mikroskopisch nachweisbaren Neuronenverluste zu. Bei Grad IV zeigte sich im gesamten Striatum eine bereits makroskopisch fassbare Atrophie. Dabei lassen sich folgende wesentlichen Punkte festhalten, die auch für in vivo durchgeführte volumetrische Studien von Bedeutung sind:

Neuropathologische Veränderungen im Neostriatum sind diffus und können nicht klar in ihrer Ausbreitung abgegrenzt werden. Im Nucleus caudatus finden sich zu Beginn bereits mikroskopische Veränderungen (Neuronenverlust sowie fibrilläre Astrozytose) paraventriculär und im Schwanz. Im Putamen zeigen sich erste mikroskopische Veränderungen in den dorsalen Anteilen. Im weiteren Verlauf greift die Atrophie auf die übrigen Bereiche des Striatums über. Sie entspricht einer zunehmenden Degenerati-

on von anterior nach posterior, von lateral nach medial und von ventral nach dorsal. Im Globus pallidus lassen sich ebenfalls, wenn auch in geringerem Ausmaß, degenerative Veränderungen nachweisen. Auch in weiteren zerebralen Strukturen wie im Kortex treten diffuse atrophische Veränderungen auf. Bereits 1988 wurden von De la Monte, Vonsattel und Richardson extrastriatale Atrophien beschrieben (De la Monte et al., 1988). Sie beobachteten eine Reduzierung der grauen Substanz im Kortex um 20-30%, vor allem in frontalen Arealen, und einen Rückgang der weißen Substanz um ebenfalls ca. 30%.

Die Chorea Huntington wird autosomal dominant vererbt. Dabei kann die Wiederholungsanzahl der CAG-Triplets von Generation zu Generation steigen, während Normalallele in aller Regel stabil sind. Einfluss auf die Weitergabe hat das Geschlecht des erkrankten Elternteils. Bei maternaler Vererbung bleibt die Wiederholungsrate im Mittel unverändert, während es bei paternaler Vererbung zu einer mittleren Repeatverlängerung um vier CAG-Triplets kommt (Ranen et al., 1995). Daher ist bei Kindern von betroffenen Vätern mit einem früheren Krankheitsbeginn als beim Vater zu rechnen. Statistisch gesehen steigt damit bei väterlicher Vererbung der Schweregrad der Erkrankung von Generation zu Generation, während das Manifestationsalter sinkt. Dieses Phänomen wird als Antizipation bezeichnet. Physiologisch enthält das Huntington-Gen sechs bis 35 CAG-Wiederholungen. Bei einer Wiederholungszahl zwischen 36 und 39 können Anlageträger ein hohes Lebensalter erreichen, ohne an Symptomen der Krankheit zu leiden (The American college of medical genetics/American society of human genetics et al., 1998). Liegt die Anzahl über 39, entwickelt sich die Erkrankung mit einer hundertprozentigen Penetranz. CAG-Wiederholungen zwischen 29 und 35 Repeats sind mit dem Risiko behaftet, bei der Vererbung in einen kritischen Bereich „zu expandieren“. Dies könnte Neumutationen beziehungsweise das „sporadische“ Auftreten der Chorea Huntington erklären. Die genauen Grenzwerte sind nach wie vor Gegenstand kontroverser Diskussionen. So wurden bei einem 65-jährigen Patienten mit 29 CAG-Wiederholungen für die Chorea Huntington typische motorische, emotionale und kognitive Defizite festgestellt. Nach seinem Tod wurde die Diagnose histopathologisch gesichert (Kenney et al., 2007).

Wann die Erkrankung auftritt, ist in gewissem Rahmen von der Anzahl der CAG-Wiederholungen abhängig. Je größer die Anzahl der Repeats ist, desto früher treten

Symptome auf (Duyao et al., 1993, Snell et al., 1993, Stine et al., 1993). Es hat sich aber auch gezeigt, dass Erkrankte mit gleicher Anzahl von CAG-Wiederholungen signifikante Unterschiede in ihrem Manifestationsalter aufweisen (Kremer et al., 1994). So lässt sich bei einer einzelnen Person anhand ihrer Anzahl der CAG-Repeats nur eine vage Aussage treffen, wann mit einem Erkrankungsbeginn zu rechnen ist (Langbehn et al., 2004). Weiterhin wurde nachgewiesen, dass die Anzahl der CAG-Repeats nur sehr schwach mit der Art und Schwere der Symptome einer erkrankten Person korreliert (MacMillan et al., 1993). So wurden bei einem monozygoten Zwillingpaar, das naturgemäß auch eine identische CAG-Wiederholungszahl aufwies, völlig unterschiedliche Krankheitsmuster beschrieben. Während ein Zwilling an einer hyperkinetischen Variante der Erkrankung litt, war der andere von einer Hypokinesie betroffen. Außerdem war ein Patient noch länger in der Lage, in seiner gewohnten Umgebung zu leben, während der andere bereits in einem Pflegeheim untergebracht werden musste (Georgiou et al., 1999). Die Vermutung, dass weitere Faktoren für den Beginn der Erkrankung verantwortlich sind, wurde durch eine Beobachtungsstudie aus Venezuela an über 18000 Personen bestätigt. Durch die Dokumentation von Krankheitsverläufen innerhalb vieler verschiedener Familien wurde gezeigt, dass die Variabilität des Krankheitsbeginns bei gleicher CAG-Wiederholungszahl zu 40% von weiteren Genen und zu 60% von Umweltfaktoren abhängt (The U.S.-Venezuela Collaborative Research Project, 2003). In einem Versuch mit transgenen Mäusen wurde gezeigt, dass die Krankheit bei den Tieren später beginnt, wenn man ihnen eine abwechslungsreichere Umgebung und nicht nur einen leeren Käfig bietet (van Dellen et al., 2000).

Diese Ergebnisse bestätigen, dass Umweltfaktoren erheblichen Einfluss auf den Verlauf dieser „Erbkrankheit“ haben. So wird derzeit vor allem nach den modifizierenden Genen und nach beeinflussenden Umweltfaktoren gesucht.

Bei der Chorea Huntington befindet sich der mutierte Genabschnitt innerhalb einer kodierenden Sequenz auf Chromosom 4 (The Huntington's Disease Collaborative Research Group, 1993). Auf Proteinebene wird die CAG-Trinukleotidsequenz in eine entsprechend verlängerte Glutaminsäurekette am N-terminalen Ende des Proteins Huntingtin überschrieben. Das Huntingtin wird in verschiedensten Gewebetypen sowohl neuronalen als auch nicht-neuronalen Ursprungs exprimiert. Es findet sich unter

anderem in Nieren-, Leber-, Lymphoblasten-, Lungen- und Herzgewebe (Strong et al., 1993). Auch in den hauptsächlich betroffenen Basalganglien ist das Huntingtin nicht stärker exprimiert als im restlichen Hirngewebe (Li et al., 1993). Vermutlich handelt es sich um ein Transportprotein, das unter anderem daran beteiligt ist, intrazelluläre Vesikel an das Cytoskelett zu binden (Di Figlia et al., 1995). Das Huntingtin ist auch essentiell für die embryonale Entwicklung, denn eine komplette Inaktivierung beider Allele führte bei Mäusen noch vor der Entstehung des Nervensystems zu einem frühen embryonalen Tod (Duyao et al., 1995).

Eine Mutation im Huntingtin-Gen führt nicht zum Verlust der normalen Huntingtin-Expression. Die striatalen Neurone von präsymptomatischen Trägern der Mutation exprimieren die gleiche Menge Huntingtin-mRNA wie gesunde Kontrollen (Landwehrmeyer et al., 1995).

Bezüglich der molekularbiologischen Pathophysiologie des mutierten Huntingtins gibt es verschiedene Modellvorstellungen. Aufgrund der verlängerten Polyglutaminkette ist die räumliche Faltung des Proteins verändert. In den Neuronen transgener Tiermodelle findet sich eine fortschreitende Akkumulation mit intranukleären Einschlusskörperchen, wie sie auch bei anderen Polyglutaminerkrankungen nachgewiesen wurden (Davies et al., 1997). Auf Grundlage dieser Erkenntnis wurden mit gegen N-terminales Huntingtin gerichteten Antikörpern auch im menschlichen Gehirn erkrankter Personen intranukleäre Einschlusskörper entdeckt. Sie wurden bevorzugt im Striatum in den Zellkernen mittelgroßer Neurone gefunden. In den Kernen großer Nervenzellen, die vom pathologischen Prozess relativ verschont bleiben, waren sie dagegen kaum nachweisbar (DiFiglia et al., 1997, Becher et al., 1998). Dies erklärt die Pathogenität des mutierten Huntingtin-Gens jedoch nicht, da intranukleäre Einschlüsse *in vitro* den Zelltod weder auslösen noch vorhersagen (Saudou et al., 1998).

Eine weitere Vorstellung über die Pathogenese ist die Annahme eines toxischen Effekts der Aminosäure Glutamat. Es wurde nachgewiesen, dass eine intrastriatale Injektion von Agonisten, die an Rezeptoren für die exzitatorische Aminosäure Glutamat binden, zu einer massiven Neurodegeneration in diesem Bereich führen (Beal et al., 1991). Das Striatum enthält dichte glutamaterge Afferenzen aus der gesamten Hirn-

rinde. Dementsprechend exprimieren striatale Neurone Glutamatrezeptoren in großer Zahl (Kosinski et al., 1998). Das erklärt die hohe Empfindlichkeit dieser Region gegenüber erhöhten Glutamatkonzentrationen.

Ein weiterer pathophysiologischer Erklärungsversuch ist eine Steigerung der Apoptose, des programmierten Zelltodes. Verschiedene Untersuchungen zeigen, dass Caspasen direkt an diesem Vorgang beteiligt sind. Caspasen sind Cystein-Aspartat-schneidende Proteasen, die während des Zelltodes Proteine zerteilen. In verschiedenen Zellsystemen zeigte sich, dass Huntingtin ein Substrat für die Caspase-3 darstellt, deren Schneidekapazität durch eine abnorme Verlängerung des Polyglutaminrestes erhöht wird (Goldberg et al., 1996). Intranukleäres Huntingtin verursacht also Apoptose durch Induktion von Caspase 3 und vermutlich durch verstärkte Expression von Caspase 1. Das führt zur Freisetzung von Cytochrom c, einem proapoptotischen Faktor aus den Mitochondrien und könnte so zur Pathogenese der Chorea Huntington beitragen (Li et al., 2000). Aktuell wurde nachgewiesen, dass glutamaterge Stimulation durch Neurone des Kortex gemeinsam mit einer dopaminergen Stimulation aus dem Bereich der Substantia nigra die Apoptoserate der hauptsächlich betroffenen mittelgroßen Neuronen (medium spiny neurons) des Striatums überproportional erhöhen (Tang et al., 2007). Dazu passend wird vermutet, dass Patienten von einer Kombinationstherapie mit einem Glutamatantagonisten wie zum Beispiel Memantine und einem Dopaminantagonisten wie unter anderen Tetrabenazin klinisch profitieren.

Eine endgültige und schlüssige Erklärung der Pathogenese der Chorea Huntington konnte bislang jedoch nicht gefunden werden.

## **1.2. Voxel-basierte Morphometrie**

Um die Chorea Huntington besser zu verstehen, ist es erforderlich, die exakte Verteilung der pathologischen Veränderungen im gesamten Gehirn zu kennen. Die Kernspin-basierte Morphometrie bietet eine Möglichkeit, diese Veränderungen bereits in vivo und damit auch in frühen Stadien zu untersuchen. Die Voxel-basierte Morphometrie ermöglicht es, subtile regionale strukturelle Veränderungen darzustellen, die sich lediglich in Intensitätsunterschieden anatomisch korrespondierender Bildpunkte

niederschlagen und so dem bloßen Auge entgehen. Dabei werden mit linearen und nichtlinearen geometrischen Operationen und Algorithmen die zum Teil erheblichen interindividuellen Unterschiede der Hirnstruktur ausgeglichen, so dass ein Gruppenvergleich der Hirnstruktur Bildpunkt für Bildpunkt, also in anatomisch jeweils korrespondierenden Arealen, möglich wird.

### **1.2.1. Klassische Morphometrie bei der Chorea Huntington**

Der Begriff Morphometrie leitet sich von den griechischen Worten „morphé“ (Gestalt, Form) und metron (Zählung) ab. Sie befasst sich mit der Charakterisierung der Form von Objekten durch quantifizierbare Maßzahlen. Noch bevor man die molekularbiologischen und genetischen Hintergründe genauer kannte, hat man versucht, die Auswirkungen der Chorea Huntington im Gehirn zu quantifizieren. Bei einer Studie an 13 Gehirnen von gesunden Personen sowie an 15 Gehirnen von Patienten mit choreatischen Erkrankungen fand man heraus, dass es sich bei der Chorea Huntington um einen multifokalen Prozess handelt. Als Untersuchungsmaterial dienten mit Formalin präparierte Gehirne, die man erst exakt nach Größe und Gewicht vermaß. Anschließend fertigte man feine, 20 µm dicke Schichten an. Dabei stellte sich heraus, dass das Gesamtgewicht der betroffenen Gehirne um ca. 20% unter dem der Normalgehirne lag. Das striatale Volumen war um etwa 60% geringer. Auch die Abnahme des Volumens von Nucleus caudatus und Putamen korrelierte mit der Schwere der choreatischen Erkrankung. Unter dem Mikroskop zeigte sich, dass die Anzahl und das Volumen der Nervenzellen in diesen Bereichen abnahmen und gleichzeitig die Dichte der Gliazellen zunahm (Lange et al., 1976). Auf ähnlichem Wege wurde nachgewiesen, dass die Stärke der kortikalen Atrophie mit der Anzahl der CAG-Wiederholungen korreliert (Halliday et al., 1998). Mit moderneren computergestützten Möglichkeiten wurden auch diese Ergebnisse verfeinert. So wurden aus formalinfixierten Gehirnen ausgewählte Abschnitte digitalisiert und vermessen. Dabei zeigte sich, dass bei Patienten mit Chorea Huntington im präfrontalen Kortex die Größe der Neuronen signifikant kleiner war als bei gesunden Personen. Besonders die Dichte der großen Nervenzellen nimmt signifikant ab, während die Dichte der großen und extra-großen Gliazellen deutlich zunimmt (Rajkowska et al., 1998).

Mit Hilfe der modernen Bildgebung, speziell der Kernspintomographie, war es möglich, Veränderungen der zerebralen Struktur nicht nur an fixierten Gehirnen, also post mortem, sondern auch an lebenden Patienten nachzuweisen. Bereits 1991 wurde gezeigt, dass bei der Chorea Huntington die größte Atrophie im Bereich striataler Strukturen ist, dass aber auch andere Bereiche wie der Thalamus und tiefere kortikale Strukturen davon betroffen sind (Jernigan et al., 1991).

### **1.2.2. Voxel-basierte Morphometrie bei der Chorea Huntington**

Mit dieser Methode konnten Veränderungen der grauen Substanz bereits im präklinischen Stadium nachgewiesen werden (Thieben et al., 2002). Als von der Erkrankung betroffene Bereiche wurden analog zu den Ergebnissen anatomischer sowie konventioneller morphometrischer Studien unter anderem Strukturen im Striatum beidseits identifiziert. Zudem korrelieren die Abnahme der grauen Substanz direkt mit der Schwere des klinischen Erscheinungsbildes sowie mit der Anzahl der CAG-Wiederholungen (Kassubek et al., 2004). Der Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Atrophie und der genetischen Veränderung zeigte sich besonders deutlich bei Patienten mit einer sehr hohen Anzahl an CAG-Triplettwiederholungen (Ruocco et al., 2008). Auch konnte mit dieser Methode nachgewiesen werden, dass der in frühen Krankheitsstadien nachweisbare Substanzverlust direkt mit einer Beeinträchtigung exekutiver kognitiver Funktionen korreliert. Dabei zeigte sich, dass die Atrophie im Bereich des Thalamus direkt mit den psychomotorischen Einschränkungen der Patienten zusammenhängt (Kassubek et al., 2005). Weiterhin fand man in einer Gruppenanalyse heraus, dass die striatale Atrophie zumindest in frühen Krankheitsstadien eine wichtige Rolle sowohl bei der Beeinträchtigung der motorischen Kontrolle als auch, wie schon beschrieben, bei den Einschränkungen in den exekutiven Funktionen spielt. Auch das Atrophieausmaß in extrastriatalen kortikalen Bereichen, insbesondere im Inselappen, hängt mit dem Verlust exekutiver Fähigkeiten wie Planung und Problemlösung zusammen (Peinemann et al., 2005). Mittels Voxel-basierter Morphometrie wurden nicht nur atrophierte Bereiche nachgewiesen, man fand auch Areale, in denen keine Atrophie nachweisbar war. So zeigten sich im limbischen präfrontalen Kortex Abschnitte, die zumindest in frühen Krankheitsstadien erhalten bleiben (Mühlau et al., 2006).

### **1.2.3. Lateralisation bei der Chorea Huntington**

Bereits bei der ersten Studie präsymptomatischer Patienten mittels Voxel-basierter Morphometrie fiel eine Lateralisation der Neurodegeneration nach links auf (Thieben et al., 2002), wenngleich dies nicht statistisch untermauert wurde. Ebenso waren die Laktatkonzentrationen im Striatum links deutlicher als rechts erhöht (Jenkins et al., 1998). Ein möglicher Erklärungsansatz dafür ist, dass in der linken Hemisphäre eine höhere Aktivität vorherrscht, wodurch die mittelgroßen Neuronen des Striatums mehr dopaminerge und glutamaterge Erregung erfahren, was zu einem verstärkten Zelluntergang in diesem Bereich führen könnte.

### **1.3. Aufgabenstellung**

In der vorliegenden Arbeit erfolgte eine Analyse der Asymmetrie des gesamten Gehirnes bei Patienten mit Chorea Huntington mit Hilfe der Voxel-basierten Morphometrie, um die Frage nach einer Linkslateralisation bei der Chorea Huntington zu klären.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1. Studienteilnehmer**

#### **2.1.1. Patienten mit Chorea Huntington**

In die Studie einbezogen wurden Patienten, die im Zeitraum von November 1999 bis Juni 2005 in der Spezialambulanz für Chorea Huntington der Neurologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar in München in Behandlung waren. Dabei fanden die Untersuchungen im Rahmen eines freien Heilversuchs mit Memantine und ab Oktober 2004 im Rahmen der „Registry-Studie“ des europäischen Huntington-Netzwerks ([www.euro-hd.net](http://www.euro-hd.net)) statt. Für die vorliegende Studie wurde als Untersuchungszeitpunkt der Termin herangezogen, an dem sich der Patient einer klinischen und neuropsychologischen Untersuchung sowie zeitnah einer Kernspintomographie unterzog. Analysiert wurden die Untersuchungsergebnisse von 44 Patienten (23 Frauen, 21 Männer), bei denen die Diagnose jeweils mit einer genetischen Testung bestätigt wurde. Die wichtigsten Charakteristika dieser Patienten sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Das durchschnittliche Alter betrug zum Untersuchungszeitpunkt 45 Jahre, wobei der jüngste Patient 24 Jahre, der älteste 68 Jahre alt war. Alle Probanden waren Rechtshänder mit einem Lateralisationsindex über 70% nach dem „Edinburgh inventory of handedness“ (Oldfield, 1971). Dieser wurde anhand eines Fragebogens ermittelt, bei dem der Patient angab, mit welcher Hand er verschiedene Tätigkeiten im Alltag ausführt (u.a. Schreiben, Malen, Benutzen eines Löffels). Die mittlere Krankheitsdauer betrug 4,4 Jahre. Der Krankheitsbeginn wurde durch den Untersucher nach Anamnese, Fremdanamnese und klinischem Befund festgelegt. Dabei wurden fünf Patienten als präsymptomatisch eingestuft. Bei diesen war der Wert nach dem motorischen Teil der „Unified Huntington’s Disease Rating scale“ (Huntington Study Group, 1996) gleich Null, in der Mini-Mental State Examination (Folstein et al., 1975) erreichten sie ein Ergebnis von über 26 Punkten. Die symptomatischen Patienten erreichten bei der mUHDRS durchschnittlich 18 Punkte, das Minimum lag bei Null, das Maximum bei 62. Bei der MMSE wurden durchschnittlich 27 Punkte erreicht, das Minimum lag bei 18, das Maximum bei 30 Punkten. Nach der Einteilung von Shoulson und Fahn befanden sich 28 dieser Patienten im Krankheitsstadium I, elf Patienten im Stadium II (Shoulson und Fahn, 1979). Die Anzahl der

CAG-Wiederholungen auf dem betroffenen Genabschnitt lag zwischen 40 und 49 bei einem Durchschnittswert von 44.

	<b>Min.</b>	<b>Max.</b>	<b>Median</b>	<b>Durchschnitt</b>	<b>Standardabweichung</b>
<b>Alter in Jahren</b>	18	68	42	45	11
<b>Alter bei Krankheitsbeginn</b>	24	62	40	42	10
<b>Krankheitsdauer in Jahren</b>	0	14	4,0	4,4	3,7
<b>mUHDRS</b>	0	62	13	18	17
<b>CAG - Wiederholungen</b>	40	49	43	44	2,4

Tabelle 2.1: Charakteristika der Chorea Huntington-Patienten

### 2.1.2. Kontrollpersonen

Als Kontrollpersonen dienten freiwillige Probanden, die an anderen Studien an unserer Klinik teilnahmen. Sie wurden passend zu den betroffenen Patienten nach Alter (maximale Differenz von 2 Jahren) und Geschlecht ausgewählt. Die Kontrollgruppe bestand aus 44 Personen, davon 23 Frauen. Alle Personen waren Rechtshänder, das durchschnittliche Alter betrug 44 Jahre.

## 2.2. Voxel-basierte Morphometrie

Eine wesentliche Methode der modernen systemischen Neurowissenschaften ist die Kernspintomografie. Dabei gibt es bei den immer empfindlicheren Untersuchungsmöglichkeiten zwei mögliche Ansätze – die funktionelle und die strukturelle Analyse der Aufnahmen. Hierbei bietet insbesondere das Analyseverfahren der Voxel-basierten Morphometrie unter Ausnutzung einer hohen räumlichen Auflösung von dreidimensionalen MRT-Datensätzen die Möglichkeit, subtile regionale Veränderungen zerebraler Strukturen zu erfassen. Bei der Voxel-basierten Morphometrie wird das gesamte Hirnvolumen auf der Voxel Ebene (Voxel = Volumetric pixel; dreidimen-

sionales Äquivalent zu einem Bildpunkt) in graue und weiße Substanz sowie Liquor aufgeteilt bzw. segmentiert und normalisiert. Mittels dieses Analyseverfahrens lassen sich Erkenntnisse über regionale Verteilungsmuster der Dichte der grauen Substanz bei unterschiedlichen Erkrankungen des Gehirns gewinnen. Weiterhin bietet die Voxel-basierte Morphometrie die Möglichkeit, mittels Kovarianz- oder jeweils spezifischen Subgruppen-Analysen verschiedene Fragestellungen im Hinblick auf mögliche pathophysiologische Zusammenhänge zu erarbeiten. Erstmals wurde dieses Analyseverfahren 1995 bei Patienten angewandt, die an Schizophrenie litten (Wright et al., 1995). Der Vorteil der Voxel-basierten Morphometrie liegt in der untersucherunabhängigen Technik, mit der sich regionale Volumenunterschiede darstellen lassen. Dadurch lässt sich nachweisen, ob und welche Gehirnareale bei neurodegenerativen Erkrankungen schneller atrophieren oder auch kompensatorisch langsamer untergehen als bei der normalen Alterung oder ob es Unterschiede zwischen den beiden Gehirnhälften beim Fortschreiten einer Erkrankung gibt.

### **2.2.1. Bildaquisition**

Bei den Patienten und gesunden Probanden wurde eine hochauflösende MRT-Messung im Siemens Magnetom Symphony Scanner der neuroradiologischen Abteilung des Klinikums rechts der Isar in München durchgeführt (Siemens Medical Systems, Erlangen; Feldstärke 1,5 Tesla). Als Sequenz wurde eine T1-gewichtete MP-RAGE (magnetization-prepared rapid-acquisition gradient echo) gewählt. Der Auslenkwinkel betrug 15 Grad, die Größe des Bildausschnitts 256 x 256 mm. Es wurden schließlich jeweils 160 sagittale Aufnahmen mit einer Schichtdicke von 1 mm und einer Voxelgröße von 1 mm<sup>3</sup> errechnet. Die ersten 27 Patienten sowie deren Kontrollpersonen wurden mit den Parametern Wiederholungszeit (TR) 11,1 msec und Echozeit (TE 4,3 msec) untersucht. Nach diesen Aufnahmen wurde von der Firma Siemens ein Softwareupdate durchgeführt, so dass die folgenden Personen mit leicht veränderten Parametern untersucht wurden (TR 8,9 msec, TE 3,93 msec). Diese Veränderungen wurden bei der Analyse jedes Datensatzes als Störvariable mit eingerechnet, um einen Effekt auf das Gesamtergebnis zu vermeiden. Alle MRT-Bilder wurden hinsichtlich technischer Artefakte, makroanatomischer Auffälligkeiten (z.B.

Hydrocephalus, Läsionen) sowie Bewegungsartefakte von einem Neuroradiologen überprüft und gegebenenfalls von der weiteren Analyse ausgeschlossen.

### **2.2.2. Datenvorverarbeitung und Analyse**

Die Auswertung der Daten erfolgte mit der Software SPM2 („Statistical parametric mapping“) des Wellcome Department of Imaging Neuroscience Group, London. Diese steht kostenfrei im Internet als Download unter <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm> zur Verfügung. Die Datenverarbeitung erfolgte in mehreren Schritten. Als erstes wurde eine „konventionelle Voxel-basierte Morphometrie“ nach dem optimierten Protokoll erstellt (Ashburner und Friston, 2000, 2001; Good et al., 2001). Anschließend erfolgte die Analyse der Asymmetrie. Abbildung 2.1. zeigt ein Flussdiagramm der Schritte der Datenvorverarbeitung nach dem Standardverfahren und dem hier angewandten sogenannten optimierten Protokoll.

Die Bearbeitung von Datensätzen nach dem Standardprotokoll beginnt mit einer räumlichen Normalisierung. Dabei werden die individuellen MRT-Messungen in eine standardisierte dreidimensionale Vorlage übertragen. Diese Korrektur erfolgt global für die gesamten intrazerebralen Strukturen mittels linearer und nichtlinearer Verformungsalgorithmen. Normalisiert wird auf ein dreidimensionales „Standardhirn“, das durch Mittelung einer großen Anzahl von MRT-Datensätzen, die im gleichen stereotaktischen Raum aufgenommen wurden, errechnet und mit der SPM-Software zur Verfügung gestellt wird. Anschließend werden die räumlich normalisierten Bilder in weiße und graue Substanz sowie Liquor aufgeteilt. Diese Segmentierung erfolgt durch lokale schwellenwertbasierte Verfahren in Kombination mit a priori-Informationen über die Verteilung von grauer und weißer Substanz sowie Liquor. Diese studienspezifische Wahrscheinlichkeitskarte enthält Informationen, welcher Gewebetyp an welchen Punkten im Datensatz in normalen Gehirnen erwartet wird. Der nächste Schritt ist eine Glättung der Datensätze für graue und weiße Substanz mittels eines Gaussfilters (8mm). Die Werte der Voxel der resultierenden Datensätze repräsentieren jetzt die durchschnittliche Menge an grauer (bzw. weißer) Substanz um das Voxel herum und wurden als Dichte der grauen (bzw. weißen) Substanz interpretiert.

Ein Nachteil dieses Standardprotokolls ist, dass in manchen Fällen strukturelle Unterschiede, die nicht mit Volumina an grauer oder weißer Substanz zusammenhängen, als Volumenunterschiede interpretiert werden, wenn zum Beispiel die Größe der Ventrikel signifikant zwischen den zu untersuchenden Gruppen differiert. Diese mögliche Fehlerquelle wird minimiert, indem anstelle der kompletten Datensätze die bereits segmentierten Datensätze (graue und weiße Substanz getrennt) zur Normalisierung herangezogen werden. Daher wurde in der vorliegenden Studie das folgende optimierte Vorgehen empfohlen (Good et al., 2001): Die originale MRT-Messung wurde in ihrem ursprünglichen Raum in graue und weiße Substanz segmentiert. Diese segmentierten Datensätze wurden normalisiert. Mit den damit gewonnenen Parametern wurden dann die originären T1-gewichteten Bilder normalisiert, erneut segmentiert, geglättet und schließlich analysiert.

Als nächster Schritt erfolgte in einer Gruppenanalyse ein Vergleich der Aufnahmen der Chorea Huntington Patienten mit denjenigen der gesunden Kontrollpersonen im Hinblick auf resultierende Dichtezunahmen oder -abnahmen der grauen Substanz für jedes einzelne Voxel. Als Kovarianten wurden Alter, Geschlecht, das Gesamtvolumen der grauen Substanz sowie die MP-RAGE-Sequenz (vor bzw. nach der Software-Umstellung) berücksichtigt. Um einen möglichen Effekt im Grenzbereich zwischen grauer und weißer Substanz beziehungsweise Liquor zu vermeiden, wurden nur Voxel mit einem Wert für graue Substanz über 0,2 (Maximum 1,0) einbezogen. Zudem musste der Wert für graue Substanz sowohl größer als für weiße Substanz als auch für Liquor sein. Außerdem wurden die Voxel mit einbezogen, welche nach dem Wake Forest University-Pick Atlas (Maldjian et al., 2003) dem Nucleus caudatus beziehungsweise dem Nucleus lentiformis zugeordnet sind. In unserer Studie wurde als Signifikanzschwelle ein korrigierter P-Wert von 0,05 festgelegt. Die Korrektur für multiple statistische Tests erfolgte sowohl für die einzelnen Voxel (height threshold:  $P < 0,05$  korrigiert), als auch für die Größe der Punktwolken (Cluster) aus zusammenhängenden signifikanten Voxel (extend threshold:  $P < 0,05$  korrigiert). Die auf diese Weise identifizierten Areale der betroffenen Patienten gingen als „region of interest“ (ROI) in die Asymmetrie-Analyse ein. Das Ergebnis der Analyse war schließlich eine Wahrscheinlichkeitskarte (SPM; statistical parametric map), welche die Unterschiede zwischen den Versuchsgruppen zeigt.

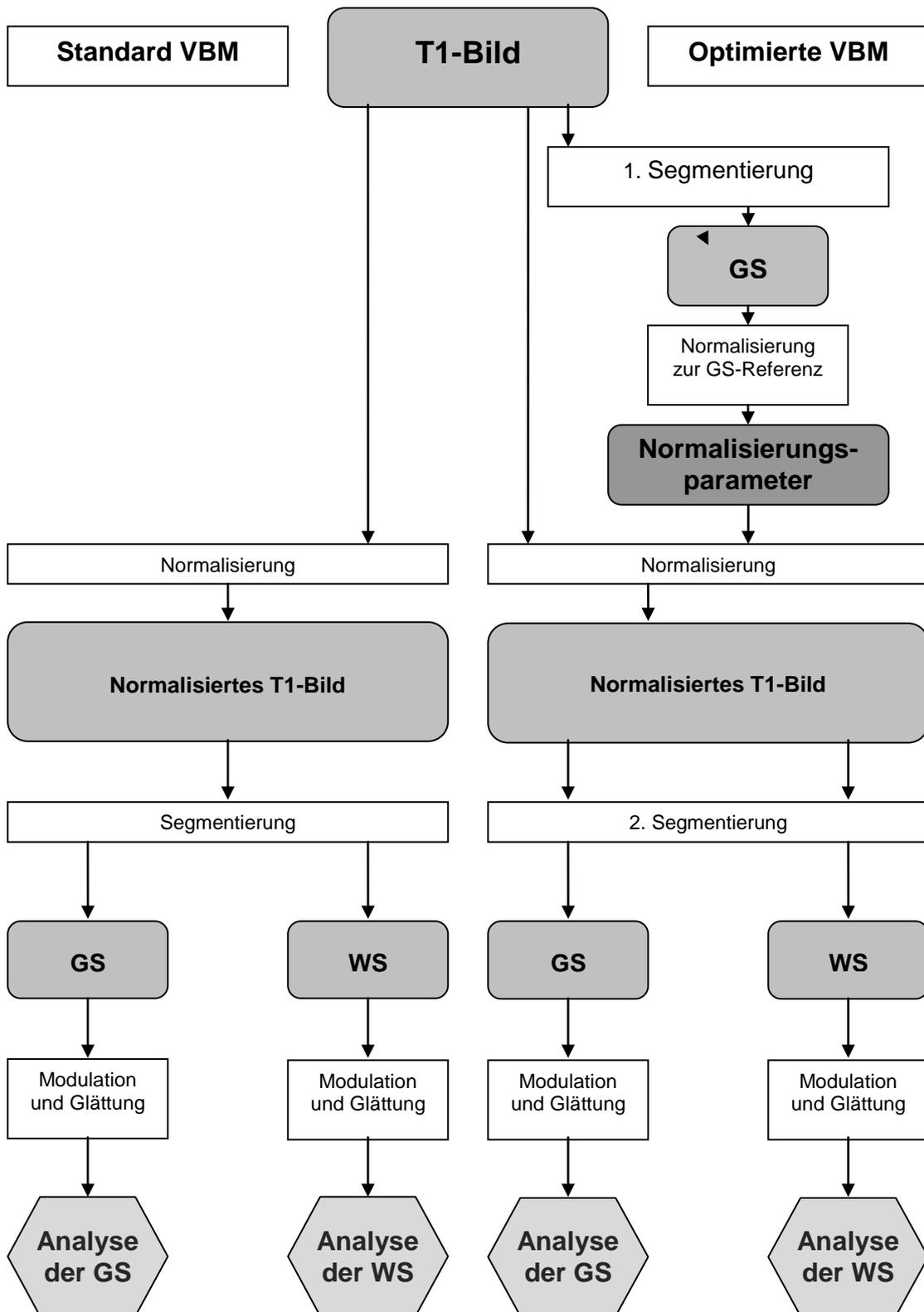


Abb. 2.1.: Flussdiagramm der Datenvorverarbeitung bei der VBM nach Mechelli (Mechelli et al., 2005); GS = graue Substanz, WS = weiße Substanz

### 2.2.3. Analyse der Asymmetrie

Die Analyse der Asymmetrie stellt eine Erweiterung der Voxel-basierten Morphometrie dar. Dieses Verfahren wurde erstmals von Luders et al. beschrieben und validiert (Luders et al., 2004). Für die Berechnung wurden ein studienspezifischer Referenzdatensatz und studienspezifische Wahrscheinlichkeitskarten für graue und weiße Substanz sowie Liquor erstellt. Die weiteren datenvorverarbeitenden Schritte erfolgten analog zum oben beschriebenen optimierten Protokoll. Als Zwischenschritt vor der Glättung wurde von jedem Teilnehmer ein neuer Datensatz der grauen Substanz erstellt, der die Unterschiede zwischen der rechten und linken Hemisphäre repräsentiert (im Folgenden Lateralisationsdatensatz bzw. LD genannt). Dazu wurden die ursprünglichen Aufnahmen der grauen Substanz (orig. GS) an der mittigen sagittalen Ebene gespiegelt (= gespiegelt GS) und der Lateralisationsindex eines jeden Voxels nach folgender Formel errechnet:

$$LD = \frac{origGS - gespiegeltGS}{origGS + gespiegeltGS} \cdot 2$$

Die so erhaltenen Lateralisationsdatensätze aller Teilnehmer repräsentieren die Unterschiede der grauen Substanz für jedes Voxel bezogen auf das korrespondierende Voxel der anderen Hemisphäre. So zeigten positive Voxel auf der rechten Seite ein rechtsseitiges Mehr an grauer Substanz an, während negative Voxel auf der rechten Seite ein rechtsseitiges Weniger bzw. ein linksseitiges Mehr repräsentierten. Um die Asymmetrie des Gehirns der Chorea Huntington-Patienten mit dem der gesunden Probanden zu vergleichen, wurden die Differenzbilder wieder mit einem Gaussfilter von 8mm geglättet. Mit diesen Daten wurde eine weitere Gruppenanalyse durchgeführt. Die so identifizierten Areale weisen damit weniger graue Substanz als die korrespondierenden Areale der anderen Hemisphäre auf, wobei dieser Effekt bereits für die in einem Normalkollektiv zu erwartende Asymmetrie kontrolliert ist. Abschließend wurde die Asymmetrie im Zusammenhang mit dem Fortschreiten der Erkrankung analysiert. Wie aus Tabelle 1 hervorgeht, korreliert die motorische Symptomatik bei den Patienten signifikant mit dem Alter (Spearman-Korrelationskoeffizient 0,74; zwei-

seitiger p-Wert < 0,001). Deshalb wurde das Alter als Indikator für das Fortschreiten der Erkrankung betrachtet und die Interaktion von Gruppe und Alter analysiert.

### **2.3. Erhebung der neuropsychologischen Parameter**

Ein klinisches Merkmal der Chorea Huntington ist die Entwicklung einer kognitiven Funktionsstörung. Um diese zu quantifizieren, wurde während der klinischen Untersuchung die neuropsychologische Testbatterie des Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD) angewendet (Moms et al., 1989). Verwendet wurde die deutschsprachige Version der Geriatrischen Universitätsklinik Basel (Monsch, 1997; im Internet verfügbar unter <http://www.memoryclinic.ch/tests>). Dort wurde die Testbatterie in deutscher Sprache an einer Stichprobe von 614 altersentsprechend gesunden Personen nach Alter, Geschlecht und Schulbildung normiert (Berres et al., 2000). Der Test beanspruchte circa 45 Minuten und unterteilte sich in acht Untertests:

#### **1. Verbale Flüssigkeit, Kategorie Tiere**

Der Proband wurde aufgefordert, innerhalb einer Minute so viele Tiere wie möglich aufzuzählen. Dabei wurden die Geschwindigkeit der verbalen Produktionsfähigkeit, das semantische Gedächtnis, exekutive Funktionen sowie kognitive Flexibilität untersucht (Isaacs et al., 1973).

#### **2. Modifizierter Boston Naming Test**

Hier wurden den Patienten Strichzeichnungen vorgelegt, die benannt werden mussten. Dabei wurden visuelle Wahrnehmung und Wortfindung erfasst. Die Originalfassung besteht aus 60 Begriffen, aus der 15 Zeichnungen in die CERAD-Testbatterie eingegangen sind (Kaplan et al., 1978).

#### **3. Mini Mental State Examination**

Der Test entspricht dem in der klinischen Praxis gebräuchlichen Verfahren (Folstein et al., 1975). Nur die im Original vorkommende Substraktionsaufgabe wird durch Rückwärtsbuchstabieren des Wortes „PREIS“ ersetzt.

#### 4. Wortliste Gedächtnis

Den Patienten wurden nacheinander zehn Worte vorgelegt, die sie laut vorlesen und memorieren sollten. Anschließend mussten so viele Begriffe wie möglich aus dem Gedächtnis abgerufen werden. In zwei weiteren Durchgängen wurden die Worte in anderer Reihenfolge nochmals präsentiert und jeweils frei reproduziert. Untersuchungsgegenstand war dabei die Fähigkeit, sich an neu gelernte verbale Informationen zu erinnern (Atkinson et al., 1971).

#### 5. Konstruktive Praxis

Vier einfache geometrische Figuren wurden benutzt, um die visuellen und konstruktiven Fähigkeiten zu untersuchen. Dabei wurden die Patienten aufgefordert, die unterschiedlich komplexen Formen nachzuzeichnen und sich einzuprägen (Rosen et al., 1984).

#### 6. Wortliste abrufen

Die Patienten wurden aufgefordert, die in Aufgabe 4 gelernten Worte nach Ablenkung durch andere Aufgaben frei zu reproduzieren. Ziel hierbei war die Überprüfung der verbalen Merkfähigkeit.

#### 7. Wortliste wiedererkennen

Man präsentierte den Patienten 20 Worte, davon zehn aus der Liste von Aufgabe 4. Die Patienten mussten die bekannten Worte wiedererkennen.

#### 8. Konstruktive Praxis abrufen

Zum Abschluss sollten die Patienten die geometrischen Figuren aus Aufgabe 5 nochmals aus dem Gedächtnis aufzeichnen. Hierbei wurde die nonverbale Merkfähigkeit der Patienten untersucht.

## **2.4. Auswertung**

### **2.4.1. Auswertung der CERAD-Testbatterie**

Um die individuellen Testergebnisse vergleichbar zu machen, wurden die Rohwerte anhand der zur Verfügung stehenden Normen z-transformiert. Dabei wurden für die

einzelnen Untertests jeweils Mittelwerte und Standardabweichungen der hinsichtlich Alter, Geschlecht und Ausbildungsjahren geschichteten Basler Normierungsstichprobe von gesunden Probanden verwendet. Der z-Wert gibt in Standardabweichungen an, inwieweit der Patient in der entsprechenden CERAD-Variable vom Mittelwert der Leistung abweicht, die aufgrund seines Alters, seines Geschlechts und seiner Ausbildungsdauer erwartet wird.

#### **2.4.2. Statistische Auswertung**

Nach Abschluss der einzelnen Analysen mittels der Voxel-basierten Morphometrie sowie der Auswertung der CERAD-Testbatterie wurden Korrelationsanalysen durchgeführt. Dafür kam die Statistiksoftware SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) zum Einsatz.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Ergebnisse der neuropsychologischen Untersuchungen mittels CERAD-NP-Testbatterie

Da die Patienten im Rahmen ihres Ambulanztages in unserer Klinik eine Reihe von Untersuchungen zu absolvieren hatten, war es zum Teil nicht mehr möglich, sämtliche Untertests der Neuropsychologischen Testbatterie des „Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease“ (CERAD-NP-Testbatterie) durchzuführen. Zum Beispiel hatten manche Patienten Konzentrationsschwächen, so dass keine validen Testergebnisse mehr zu erwarten waren. Außerdem waren einige Patienten nicht hinreichend kooperativ oder gar nicht in der Lage, die Aufgaben sinnvoll zu bearbeiten. In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse zusammenfassend dargestellt. Die Zahl N beschreibt die Anzahl der jeweils getesteten Patienten, die Angaben zu den Ergebnissen sind in z-Werten ausgedrückt (Abweichung vom Mittelwert in Standardabweichungen korrigiert für Alter, Geschlecht und Ausbildungsdauer).

	N	Minimum	Maximum	Median	Durchschnitt
Verbale Flüssigkeit	32	- 2,41	5,24	0,26	0,12
Modifizierter Boston Naming Test	35	- 8,00	1,00	0,67	- 0,21
Mini Mental State Examination	40	- 11,00	1,00	- 1,00	- 2,20
Wortliste Gedächtnis	38	- 4,88	1,48	- 1,83	- 1,66
Wortliste abrufen	37	- 3,65	1,22	- 1,00	- 1,04
Wortliste wiedererkennen	37	- 8,44	0,61	0,54	- 0,55
Konstruktive Praxis	38	- 7,67	1,00	0,00	- 0,86
Konstruktive Praxis abrufen	34	- 3,76	1,15	0,25	- 0,20

Tabelle 3.1.: Zusammenfassung der Ergebnisse der CERAD-NP-Testbatterie

Bis auf den Untertest „verbale Flüssigkeit“ schnitten die Huntington-Patienten bei allen Untertests signifikant schlechter ab als das Kontrollkollektiv.

### 3.2. Globaler Verlust an grauer Substanz

Bei den Huntington-Patienten wurde ein signifikanter Verlust des gesamten Volumens sowohl an grauer als auch an weißer Substanz gefunden. Das gesamte intrakranielle Volumen war gleich dem der Kontrollgruppe, da entsprechend des Verlusts an Hirnsubstanz eine Zunahme des Liquors feststellbar war. Diese Tatsache entspricht der Atrophie, mit der die Erkrankung einhergeht. In der folgenden Abbildung sind die gesamten Volumina der Huntington-Patienten sowie der gesunden Kontrollpersonen dargestellt.

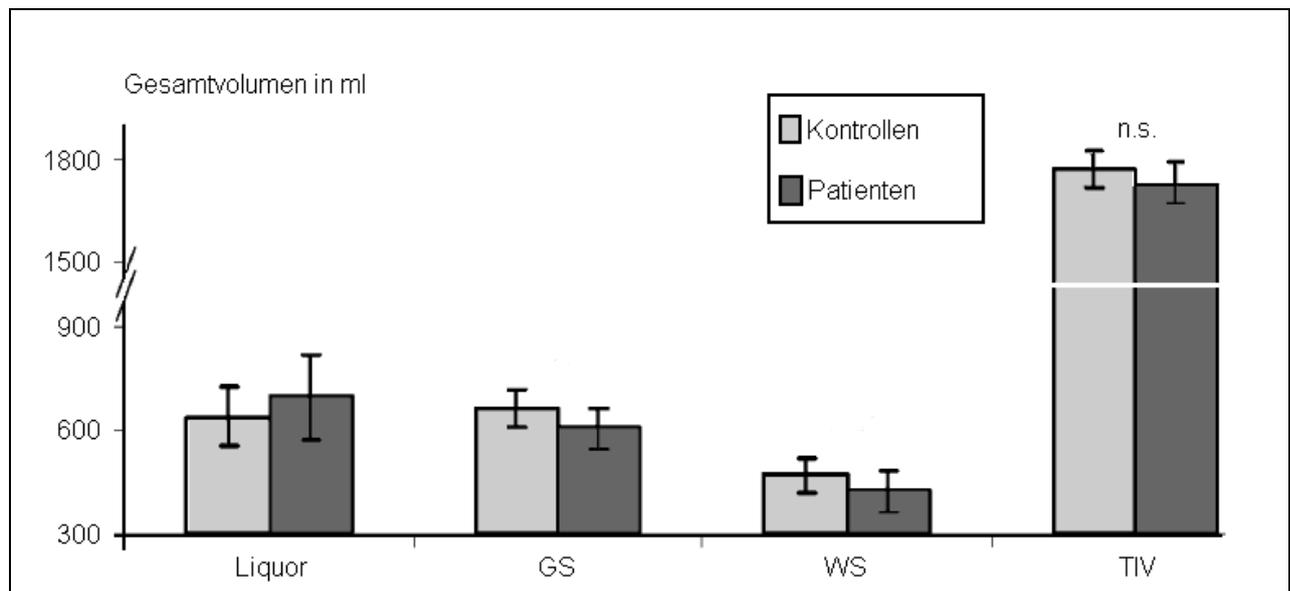


Abb. 3.1.: Gesamtvolumina der Huntington-Patienten sowie der Kontrollpersonen. Gezeigt sind die Volumina von Liquor, grauer Substanz (GS), weißer Substanz (WS) sowie das totale intrakranielle Volumen (TIV). Das Signifikanzniveau des Unterschiedes beim Liquorvolumen liegt bei  $p < 0,05$ , bei der grauen und der weißen Substanz bei  $p < 0,01$ . Die Unterschiede im totalen intrakraniellen Volumen sind nicht signifikant (n.s.).

### 3.3 Lokale Verteilung des Verlustes an grauer Substanz

Durch Analyse mittels der Voxel-basierten Morphometrie können regionale Dichteunterschiede ermittelt werden, die nicht durch globale Effekte erklärt werden können. Wie erwähnt fanden sich bei den Huntington-Patienten signifikante Dichteminderun-

gen der grauen Substanz. Die deutlichste Abnahme war im Striatum beidseits erkennbar. Besonders betroffen war der Nucleus caudatus, hier sowohl im Bereich von Caput (Kopf) und Cauda (Schwanz). Auch im Putamen beidseits fand sich eine ausgeprägte Dichteminderung. Hierbei fällt bereits bei der Betrachtung der Z-Werte eine stärkere Reduktion der grauen Substanz im Kopf des linken Nucleus caudatus als auf der rechten Seite auf (größter Z-Wert im Caudatuskopf links 7,6, rechts 4,7). Weitere Dichteminderungen waren auch in extrastriatalen Bereichen nachweisbar. So zeigten sich im linken Frontallappen sowohl prä- als auch postzentral Verluste an grauer Substanz. Diese fanden sich auch in Bereichen des Parietallappens, des Okzipitallappens sowie des Temporallappens. In der folgenden Abbildung sind die Projektionen der maximalen Dichteabnahme der grauen Substanz im gesamten Hirn graphisch dargestellt.

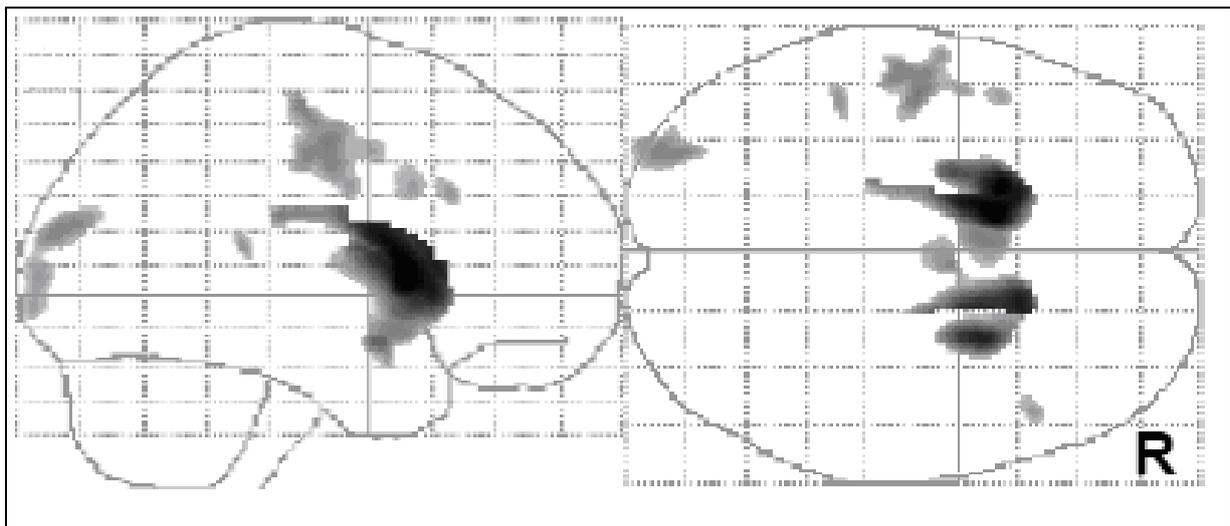


Abb. 3.2.: Maximum intensity projection der Dichteabnahme der grauen Substanz

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse der Bereiche mit einem signifikanten Substanzverlust an grauer Masse zusammengefasst.

Anzahl der signifikanten Voxel	Koordinaten nach dem Standardhirn des Montreal Neurological Institute			Z-Wert	Anatomische Region
	X	Y	Z		
10842	-11	10	7	< 7,5	L Corpus nuclei caudati
	-18	12	6	7,8	L Putamen
	-15	16	6	7,6	L Caput nuclei caudati
	-17	18	2	7,6	L Caput nuclei caudati
	-24	-1	14	6,9	L Putamen
	-16	6	10	6,4	L Putamen
	-14	6	6	6,1	L Putamen
	-21	-25	24	6,0	L Corpus nuclei caudati
	-19	-18	25	5,8	L Corpus nuclei caudati
6608	15	19	10	7,5	R Corpus nuclei caudati
	25	7	8	7,4	R Putamen
	16	5	20	7,2	R Corpus nuclei caudati
	18	-8	25	6,4	R Corpus nuclei caudati
	24	13	-3	6,2	R Putamen
	19	6	14	4,8	R Putamen
	11	19	1	4,7	R Caput nuclei caudati
2997	-48	-11	46	6,1	L Frontallappen, Gyrus praecentralis, BA 4
	-53	-18	56	5,9	L Parietallappen, Gyrus postcentralis, BA 3
	-55	-17	41	5,8	L Frontallappen, Gyrus postcentralis, BA 4
1475	-30	-90	18	5,9	L Okzipitallappen, Gyrus occipitalis medius, BA 19
	-29	-83	22	5,7	L Okzipitallappen, Gyrus occipitalis superior, BA 19
197	-44	-35	14	5,4	L Temporallappen, Gyrus temporalis superior, BA 29
203	48	23	30	5,4	R Frontallappen, Gyrus frontalis medius, BA 46
239	-46	13	32	5,3	L Frontallappen, Gyrus frontalis medius, BA 9

Tabelle 3.2.: Areale der Abnahme an grauer Substanz; L = Links, R = Rechts, BA = Brodman Areal

### 3.4. Asymmetrie des Verlustes an grauer Substanz

Anhand der oben erwähnten Ergebnisse der Voxel-basierten Morphometrie wurden diejenigen Gebiete mit einem Verlust an grauer Substanz als „region of interest“ (ROI) definiert. Diese wurden einer Analyse der Asymmetrie unterzogen. Dabei zeigte sich, dass der Substanzverlust bei den untersuchten Huntington-Patienten im Striatum hochsignifikant linksbetont war. Ein Spitzenwert war dabei im Putamen und im Caput (Kopf) des Nucleus caudatus nachweisbar. Bei den Koordinaten nach dem Standardhirnmodell des Montreal Neurological Institutes (MNI) -16, 11, -1 betrug der Z-Wert 6,9; bei den Koordinaten -8, 10, 6 betrug er 6,6. In der folgenden Abbildung sind die signifikanten Regionen der Asymmetrie auf einen axialen Schnitt des T1-gewichteten studienspezifischen Durchschnittsbild projiziert.

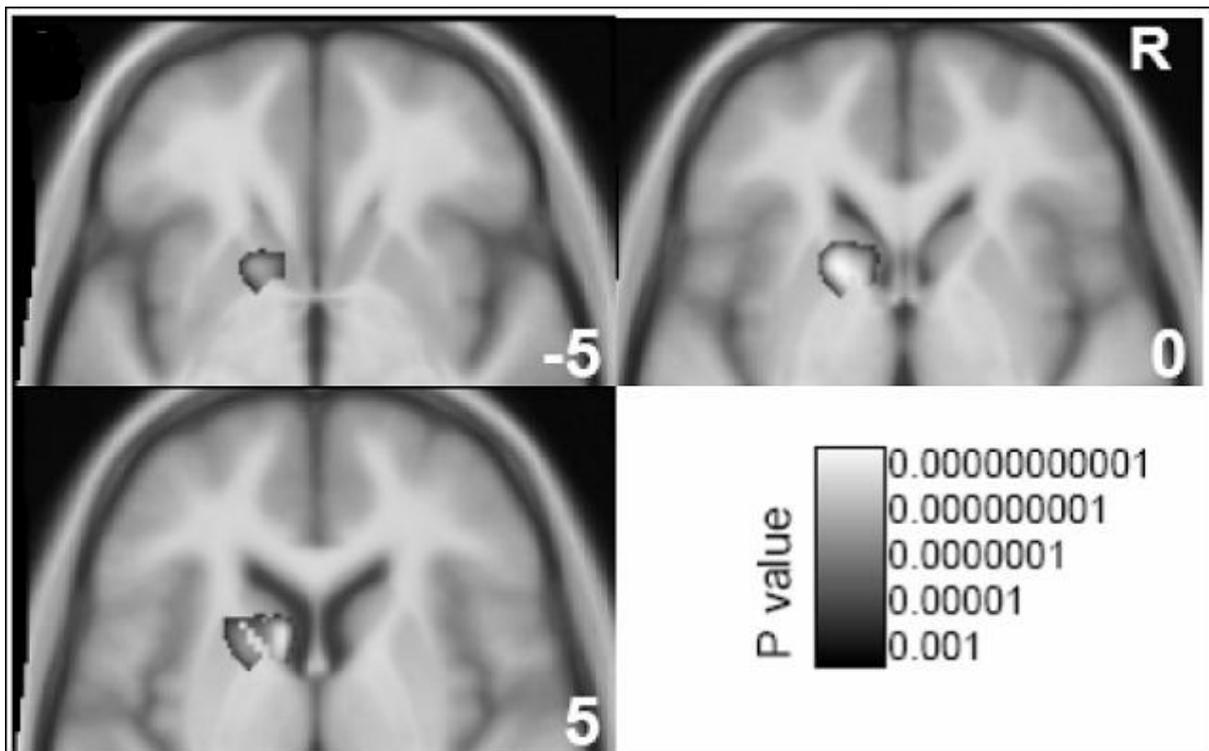


Abb. 3.3.: Asymmetrie der grauen Substanz; Angabe der MNI-Koordinaten auf der Z-Achse im jeweiligen Bild am rechten Unterrand; R steht für Rechts, die Zunahme der Signifikanz ist in abnehmenden Graustufen von schwarz nach weiß entsprechend der nebenstehenden unkorrigierten P-Werte (P value) dargestellt (Signifikanzniveau auf Voxel- und Cluster-Ebene  $p < 0,05$  korrigiert).

Innerhalb der vordefinierten ROI wurde eine Regressionsanalyse mit den Ergebnissen der klinischen Untersuchung zur motorischen Einschränkung der Huntington-Patienten (mUHDRS) durchgeführt. Auch dabei zeigte sich das linke Putamen signifikant betroffen. Die MNI-Koordinaten der Spitzenwerte waren -16, 11, -1 bei einem Z-Wert von 3,9. In Abbildung 3.3. sind auf der jeweiligen linken Hälfte der Bilder die signifikanten Voxel der vordefinierten ROI dargestellt. Bei einer Regressionsanalyse der Asymmetrie mit der motorischen Beeinträchtigung ohne eine vorherige Definition einer ROI fand sich ebenfalls ein signifikantes Cluster, das im Putamen lokalisiert war, sich jedoch etwas weiter nach posterior erstreckte (MNI-Koordinaten -16, 11, -1; Z-Wert 6,9). Diese sind auf der entsprechenden rechten Bildhälfte dargestellt.

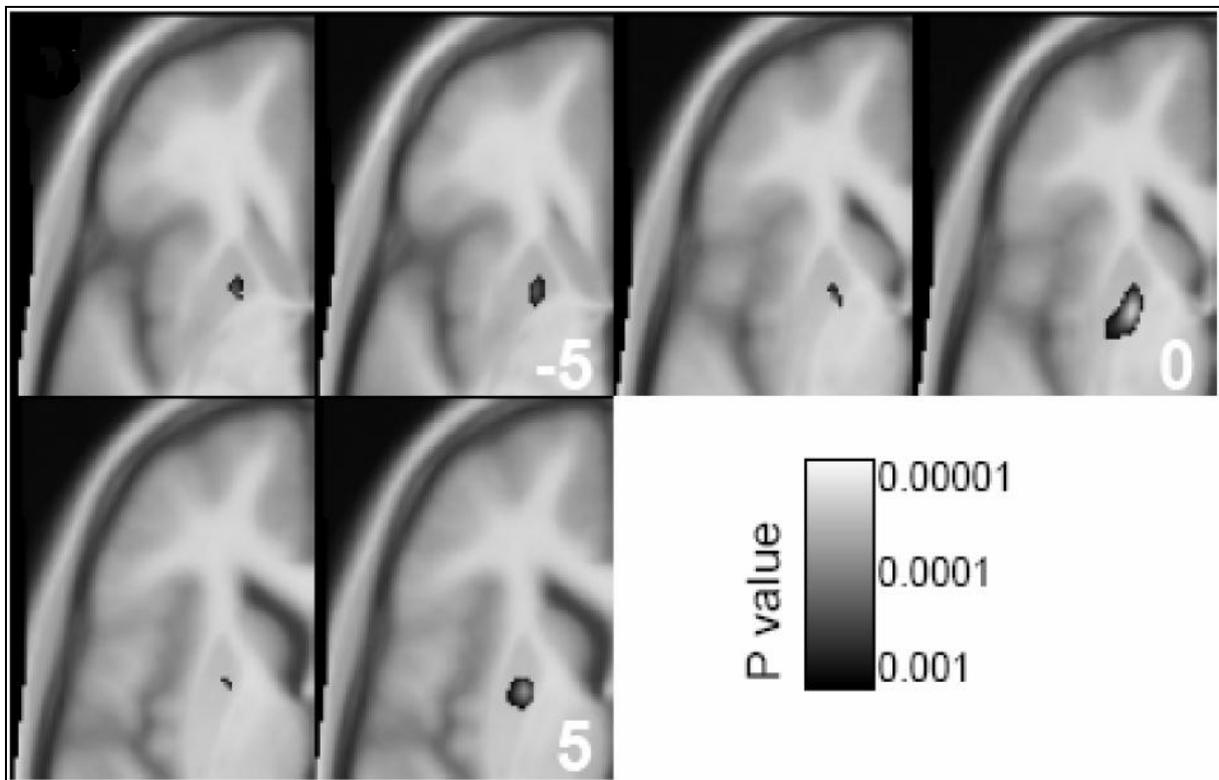


Abb. 3.4.: Korrelation der Asymmetrie der grauen Substanz mit den Ergebnissen des motorischen Teils der UHDRS projiziert auf axiale Schnitte. Signifikante Voxel innerhalb der vorbestimmten ROI sind jeweils in der linken Bildhälfte, das gesamte Cluster (inklusive der nicht in der ROI befindlichen Voxel) in der rechten Bildhälfte dargestellt.

Schließlich wurden die kumulativen Lateralisations-Indices der besagten ROI gegen die motorischen Defizite (mUHDRS) aufgetragen (Abb. 3.5).

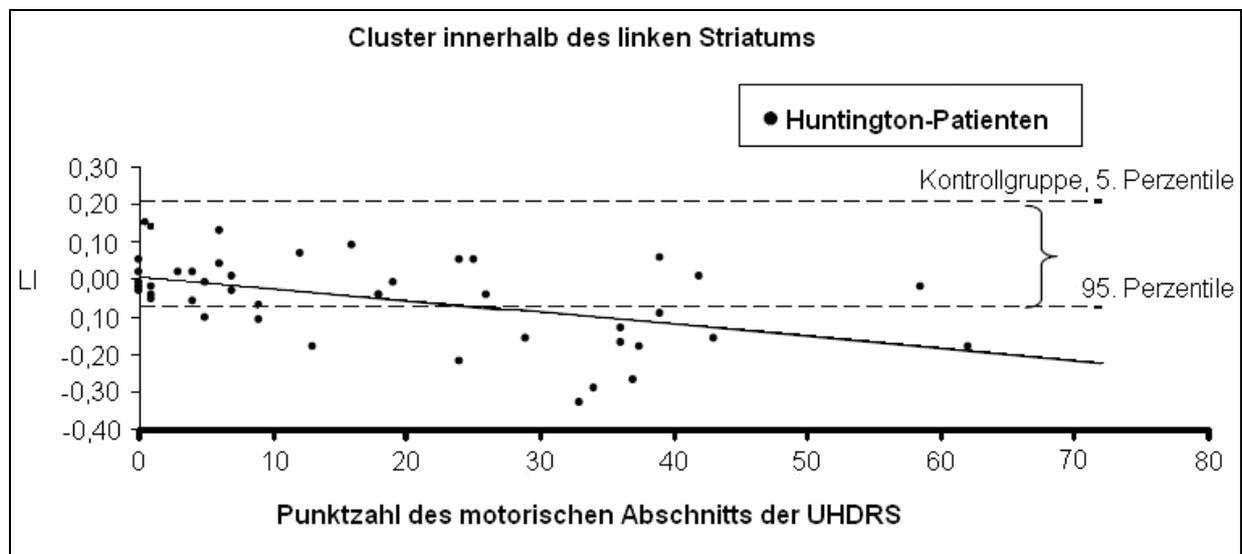


Abb. 3.5.: Korrelation der striatalen Asymmetrie mit der motorischen Beeinträchtigung der Huntington-Patienten. Die Werte der Asymmetrie (LI=Lateralisationsindex) sind gegen die Punktzahl des motorischen Abschnitts der UHDRS aufgetragen (Spearman-Korrelationskoeffizient 0,45, zweiseitiger P-Wert 0,002). Zum Vergleich sind die 5. sowie die 95. Perzentile der Kontrollgruppe eingezeichnet (gestrichelte horizontale Geraden).

### 3.5. Korrelation des Verlustes an grauer Substanz mit den übrigen klinischen Parametern

Neben den motorischen Defiziten (mUHDRS) wurden sämtliche Ergebnisse der neuropsychologischen Testung sowie das Alter, die Erkrankungsdauer und die Länge der CAG-Wiederholungen (insgesamt 15 Parameter) hinsichtlich einer Korrelation mit dem kumulativen Lateralisationsindex des Striatums untersucht. Nach einer Bonferroni-Korrektur für multiple statistische Tests ( $0,05/15=0,0033$ ) ergab sich keine signifikante Korrelation mit dem Alter, der Erkrankungsdauer sowie der konstruktiven Praxis. Allerdings waren sowohl diese Parameter als auch die motorischen Defizite (mUHDRS) sämtlich in hohem Maße interkorreliert.

## 4. Diskussion

In der vorliegenden Studie wurde der Frage nachgegangen, ob die Atrophie des Gehirns bei Patienten mit Chorea Huntington in beiden Hemisphären gleichmäßig abläuft oder ob es sich zumindest in den frühen Stadien um einen asymmetrischen Vorgang handelt. Dazu wurden die Patienten in unserer Klinik einer hochauflösenden Magnetresonanztomographie sowie klinisch-neurologischen und neuropsychologischen Untersuchungen unterzogen. Alle Patienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchung genetisch auf ein Vorliegen der Erkrankung positiv getestet. Bei 39 Patienten waren klinische, insbesondere motorische Symptome nachweisbar. Fünf Personen waren präsymptomatisch. Die erhobenen Bilddaten wurden mittels Voxelbasierter Morphometrie analysiert.

Da der Nachweis einer *Atrophieasymmetrie* naturgemäß nur in Arealen sinnvoll erscheint, die auch höchstwahrscheinlich *atrophisch* sind, wurde als erstes eine konventionelle Analyse mit dem sogenannten optimierten Protokoll durchgeführt. Dabei wurden bei an Chorea Huntington erkrankten Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen Gebiete mit einem Weniger an grauer Substanz identifiziert. Die stärksten Veränderungen fanden sich im Striatum (Abb. 3.2.). Das entspricht den Ergebnissen früherer neuropathologischer und morphometrischer Studien. Anhand dieser Ergebnisse über die regionale Verteilung der Substanzreduktion bzw. Atrophie wurde für die Analyse der Asymmetrie eine „region of interest“ (ROI) erstellt, um bei der Korrektur für multiples statistisches Testen nicht unnötig konservativ sein zu müssen. Bei dieser Asymmetrie-Analyse zeigte sich, dass der Substanzverlust im Striatum signifikant linksbetont war (Abb. 3.3.).

Aus bisherigen histopathologischen Studien war zwar eine Zunahme der Atrophie abhängig vom Erkrankungsstadium bekannt (Vonsattel et al., 1985, Halliday et al., 1998), eine Lateralisation wurde bisher jedoch nicht beschrieben. Es stellte sich die Frage, ob dieser Lateralisationseffekt über den gesamten, mit den vorliegenden Daten überschaubaren Erkrankungszeitraum hinweg besteht, oder ob es sich um ein fortschreitendes Phänomen handelt. Deshalb wurde in einer weiteren Analyse die linksseitige Betonung des Verlustes an grauer Substanz mit der Schwere der Symp-

tome der Patienten verglichen. Als Maß für das Erkrankungsstadium wurde hierbei der motorische Teil der Unified Huntington Disease Rating Scale herangezogen (siehe Abb. 3.5.), während als Maß für die Asymmetrie die Voxelwerte (Lateralisation-indices) des in der ROI befindlichen Clusters aufaddiert wurden. Beide Parameter wurden nun hinsichtlich einer Korrelation analysiert. Dabei zeigte sich, dass in den untersuchten, frühen Krankheitsstadien die linkslastige Lateralisation mit der Schwere der Symptomatik positiv korrelierte. So lag bei motorisch präsymptomatischen Huntington-Patienten (im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen) die linksbetonte striatale Asymmetrie noch im Normalbereich, während die Werte erst bei stärker betroffenen Patienten außerhalb des 95%-Konfidenzintervalles lagen. Da naturgemäß histopathologische Studien überwiegend sehr fortgeschrittene Krankheitsstadien untersuchen und dies im Falle einer im Krankheitsverlauf weiter zunehmenden linksbetonten Atrophie hätte augenscheinlich werden müssen, liegt nahe, dass die Asymmetrie in noch weiter fortgeschrittenen Stadien aller Wahrscheinlichkeit nach nicht weiter zunimmt.

Nachdem die Asymmetrieanalyse nochmals ohne vorherige Definition einer ROI durchgeführt wurde, zeigte sich das gleiche Cluster, allerdings mit einer Erweiterung hin zum weiter posterior gelegenen Anteil des Putamens (siehe auch Abb. 3.4.). Da das Putamen vorwiegend an motorischen Aufgaben beteiligt ist (Joel, 2001), erscheint dieses Ergebnis ohne weiteres plausibel.

Nicht nur das Ergebnis der mUHDRS korrelierte stark mit der Asymmetrie, auch die Ergebnisse der Untersuchungen mittels der CERAD-NP wiesen eine entsprechende Tendenz auf. So korrelierte das Ergebnis der konstruktiven Praxis aus der neuropsychologischen Testbatterie am stärksten mit der linksbetonten Asymmetrie. Bei diesem Untertest wurde unter anderem auch eine motorische Fähigkeit abgeprüft. Hierbei mussten die Patienten vorgegebene Symbole nachzeichnen und aus dem Gedächtnis reproduzieren. Angesichts der hohen Interkorrelation der erhobenen klinischen Parameter sind weiterführende Aussagen hinsichtlich eines möglicherweise spezifischen funktionellen Effekts der linksbetonten striatalen Atrophie nicht möglich.

In einer 1998 veröffentlichten Studie von Jenkins und Kollegen wurde bereits von einer linksbetonten Lateralisation der pathologischen Veränderungen bei der Chorea

Huntington berichtet. Mittels MR Spektroskopie wurden 31 Patienten untersucht, bei 20 von ihnen sowohl das rechte als auch das linke Striatum, wobei sich eine signifikante Erhöhung des Laktats zeigte (Jenkins et al., 1998). Die Autoren vermuteten, dass eine Beeinträchtigung im Energiestoffwechsel, verursacht durch das Protein „Huntingtin“, zu einer neuronalen Degeneration führe. Diese Annahme begründeten sie mit einem reduzierten Glucosestoffwechsel im Striatum und Kortex, was durch mehrere PET-Untersuchungen bereits belegt war (Mazziotta et al., 1987; Grafton et al., 1990). Dabei ergab sich eine starke Korrelation zwischen diesem Effekt und der Dauer der Erkrankung. Zudem fand sich eine „kuriose“ [curious] linksbetonte Zunahme des Laktatspiegels im Striatum (Jenkins et al., 1998). Da dies keiner Primärhypothese entsprach, wurde die Messung bei acht der 20 Patienten wiederholt und die besagte Lateralisation nach links repliziert. Allerdings wurde auch bei gesunden Kontrollpersonen ein Trend zu diesem Effekt gefunden. Daraus schlossen Jenkins und Kollegen, dass auch bei Gesunden der Laktatspiegel im linken Striatum höher als im rechten sei. Als mögliche Begründung führten sie an, dass alle Probanden Rechtshänder waren und deshalb die erhöhte synaptische Aktivität zu einer erhöhten Laktatproduktion eben im linken Striatum führen müsse. Über die Frage, ob eine asymmetrische dopaminerge oder glutamaterge Aktivierung der striatalen Neuronen mit einem metabolischen Defekt einhergehen und so eine eventuelle Asymmetrie der pathologischen Vorgänge erklären könnte, vermochten die Autoren nicht zu spekulieren.

Einen weiteren Hinweis für eine Lateralisation der Atrophie bei der Chorea Huntington lieferte eine volumetrische Studie aus dem Jahr 2001 von Rosas und Kollegen (Rosas et al., 2001). Bei dieser Untersuchung wurde mit MRT-Bildern mittels automatisierter Algorithmen das Striatum volumetriert. Dabei wurden die Volumenreduktionen von Corpus und Caput nuclei caudati sowie des Putamens bei 27 an Chorea Huntington erkrankten Patienten nachgewiesen. Darunter befanden sich 25 rechtshändige und zwei linkshändige Personen. Zudem fand sich ein altersbedingter Volumenverlust in den striatalen Regionen sowohl bei den gesunden Kontrollpersonen als auch bei den Patienten. Weiterhin wurde eine Analyse der Asymmetrie durchgeführt. Nach getrennter Betrachtung beider Hemisphären war eine striatale Asymmetrie bei gesunden Kontrollpersonen zu finden, wobei hier die rechten striatalen Strukturen ein geringeres Volumen als die linken aufwiesen. Im Gegensatz dazu

waren bei 25 der 27 Patienten die linksstriatalen Bereiche kleiner, ohne dass angegeben wird, ob es sich dabei um die 25 Rechtshänder handelte. Allerdings wurde der Effekt als sehr gering betrachtet. Trotzdem stellten die Autoren die Vermutung auf, dass in der Zusammenschau mit der oben erwähnten MR-Spektroskopie-Studie ein asymmetrischer Effekt erklärbar sein könnte. Als mögliche Erklärung zur Pathogenese der Chorea Huntington führten Rosas und Kollegen an, dass exzitotoxischer Stress durch einen höheren glutamatergen Input aus der dominanten Hemisphäre zu einem erhöhten Stoffwechsel führe, was sich in einem erhöhten Laktatspiegel und einem verstärkten Zelluntergang im linken Striatum zeige. Eine biologische Signifikanz dieser Asymmetrie in den striatalen Volumina erschien den Autoren unklar. Da die Studie lediglich einen Zusammenhang der Volumenreduktion mit der Anzahl der CAG-Wiederholungen und dem Alter untersuchte, konnte keine Aussage über eine Korrelation mit den klinischen Stadien und über den Verlauf der asymmetrischen Atrophie gemacht werden .

Eine erste Untersuchung mit der Voxel-basierten Morphometrie wurde 2002 von Thieben und Kollegen veröffentlicht (Thieben et al., 2002). Für diese Studie wurden ausführlich klinische Parameter bezüglich der kognitiven und motorischen Beeinträchtigungen betrachtet. Beteiligt daran waren insgesamt 34 Personen, davon 18 genpositiv getestete Patienten und 16 Kontrollpersonen. Die Bildverarbeitung erfolgte wie in unserer Studie mit einer Voxelgröße von 1x1x1 mm nach dem optimierten Protokoll der Voxel-basierten Morphometrie. Dabei fand sich unter anderem ein signifikanter Volumenverlust an grauer Substanz im linken Caudatumkopf und im Caudatumkörper sowie im Putamen und im Globus pallidus. Im rechten Nucleus Caudatus war die Volumenreduktion nicht signifikant. Diese Asymmetrie wurde von den Autoren nicht erwartet, da man bisher von einer gleichmäßigen Atrophie ausgegangen war. Bisher wurde allerdings auch nicht von einem seitenbetonten klinischen Verlauf der Chorea Huntington berichtet. Eine spezifische, statistisch untermauerte Analyse dieses Lateralisationseffektes wurde nicht durchgeführt.

Demgegenüber steht eine weitere MRT-basierte Studie von Mascalchi und Kollegen (Mascalchi et al., 2004). Untersucht wurden 21 für Chorea Huntington genpositive Patienten. Davon waren 19 klinisch symptomatisch. Als Vergleichsgruppe dienten 21 gesunde Probanden. Angefertigt wurden diffusionsgewichtete MRT-Aufnahmen so-

wie T1-Sequenzen. Die Volumina des rechten und linken Nucleus caudatus sowie des Putamens wurden manuell bestimmt. Auch die ROIs bezüglich eines Diffusionskoeffizienten wurden manuell bestimmt. In dieser Untersuchung wurde bei den diffusionsgewichteten Daten keinerlei Asymmetrie festgestellt, weder bei gesunden Kontrollpersonen noch bei den Patienten. Allerdings fand sich bei den Volumina ebenfalls eine Asymmetrie, diesmal jedoch rechtsbetont, wenngleich dies - bei allerdings geringer Probandenzahl - nicht signifikant war.

Das menschliche Gehirn ist funktionell asymmetrisch. Dieses Phänomen wird Lateralisation genannt. Die Vorstellung von der Dominanz der einen und der Unterordnung der anderen Hemisphäre wurde am Beispiel des motorischen Sprachzentrums entwickelt (Hutsler et al., 2003). Es ist bei den meisten Menschen in der dominanten, zumeist linken Hemisphäre lokalisiert. Gut nachvollziehbar ist dieses, da Schlaganfallpatienten, die nachhaltige Sprachstörungen (Aphasien) aufweisen, fast immer einen links supratentoriell gelegenen Infarkt aufweisen, während Aphasien nach rechtsseitigen Hirninfarkten eine Rarität darstellen. Auch bei anderen kognitiven Vorgängen zeigt sich eine Lateralisation (Hutsler et al., 2003). So laufen sprachbetonte, analytische und abstrakte Denkvorgänge hauptsächlich in der dominanten Hemisphäre ab, während in der nichtdominanten Gehirnhälfte nonverbale, anschauliche und räumliche Denkvorgänge vonstatten gehen. Auch in der Händigkeit gibt es zumeist eine eindeutige Lateralisation (Hammond, 2002). So benutzen 80-90% der Menschen bei der Ausführung anspruchsvoller Tätigkeiten ihre rechte Hand, die von der dominanten linken Hemisphäre gesteuert wird.

Bei gesunden rechtshändigen Personen findet sich daher eine verstärkte Aktivität der linken Basalganglien bei motorischer Betätigung (Scholz et al., 2000). Deshalb kann davon ausgegangen werden, dass sich auch bei erkrankten rechtshändigen Personen mehr kumulative Aktivität in der linken Hemisphäre findet, was indirekt die aktuell diskutierten Hypothesen über eine entscheidende Rolle exzitotoxischer Mechanismen bei der Chorea Huntington stützt.

Eine aktuelle Studie zeigt einen Zusammenhang zwischen der dopaminergen Signalübertragung und der striatalen Neurodegeneration bei der Chorea Huntington (Tang et al., 2007). Striatale Neuronen erhalten einen hohen Anteil dopaminerg

Stimulation aus der Substantia nigra. Hohe Dopamindosen können durch oxidativen Stress direkt zum Zelluntergang striataler Neuronen führen. Besonders empfindlich für diesen Vorgang sind die mittelgroßen Neuronen des Striatums. Allerdings ist eine hohe dopaminerge Stimulation allein für eine Apoptoseinduktion zumindest im Mausmodell für Chorea Huntington nicht ausreichend. Die mittelgroßen Neuronen (medium spiny neurons) sind jedoch sehr empfindlich gegenüber einer gemeinsamen Stimulation durch Glutamat und Dopamin. Diese Signalwege erhöhen synergistisch die Kalziumkonzentration in den betroffenen Nervenzellen. Die Kalziumüberladung im Zytosol und in den Mitochondrien führt über eine Aktivierung von Caspasen zu einer erhöhten Apoptoserate, die sich makroskopisch dann als Atrophie des Striatums darstellt.

In der vorliegenden Studie wurden nur rechtshändige Personen untersucht, um einen Einfluss auf eine eventuell andersgerichtete Lateralisation auszuschließen. Wir sahen die Annahme bestätigt, dass die pathologischen Veränderungen des Striatums bei der Chorea Huntington linksbetont, also verstärkt in der dominanten Hemisphäre ablaufen. Dieser Effekt der linksbetonten Atrophie der grauen Substanz scheint noch nicht bei präsymptomatischen Personen mit einem positiven Gennachweis für Chorea Huntington vorzuliegen, sondern ist abhängig von der Ausprägung der Symptome (Abb. 3.5.).

In der Zusammenschau unserer Ergebnisse mit den Erkenntnissen der oben erwähnten Studien von Jenkins und Kollegen (Jenkins et al., 1998), Rosas und Kollegen (Rosas et al., 2001) sowie der Forschungsgruppe um Thieben (Thieben et al., 2002) vermuten wir, dass eine erhöhte Aktivität im linken gegenüber dem rechten Striatum aufgrund eines exzitotoxischen Pathomechanismus zu einer linksbetonten Atrophie der grauen Substanz bei Patienten mit Chorea Huntington führt. Alle eingeschlossenen Patienten waren Rechtshänder, die Händigkeit repräsentiert am stärksten die Asymmetrie der beiden Hemisphären (Hammond, 2002). Die linke Hemisphäre ist die dominante Hemisphäre der Patienten. Die verstärkte Nutzung der dominanten rechten Hand führt zu einer höheren Aktivität der kortikalen und subkortikalen motorischen Areale der dominanten Hemisphäre. Diese verstärkte Aktivität in der linken Gehirnhälfte, insbesondere im linken Striatum, führt dort über die exzitotoxischen Pathomechanismen zu einem erhöhten Zelluntergang, was den mittels Voxel-

basierter Morphometrie nachgewiesenen linkslateralisierten Verlust an grauer Substanz im Striatum erklärt.

## 5. Zusammenfassung

Die Chorea Huntington ist eine autosomal dominant vererbare neurodegenerative Erkrankung. Klinisch manifestiert sich die Atrophie umschriebener Bereiche des zentralen Nervensystems durch die Symptomtrias aus kognitiven Defiziten, hyperkinetischen Bewegungsstörungen sowie Wesensänderungen. Die Ursache der pathologischen Veränderungen innerhalb des Gehirns ist nicht völlig geklärt.

Einige frühere Studien berichten von einer linksbetonten Lateralisation der pathologischen Vorgänge im Gehirn, während in anderen Untersuchungen dieser Effekt nicht auffiel. In der vorliegenden Studie wurde diese Fragestellung mittels Voxel-basierter Morphometrie untersucht. Dazu wurden hochauflösende MRT-Aufnahmen von 44 rechtshändigen, genpositiv getesteten Personen in frühen Krankheitsstadien angefertigt. Davon waren fünf Personen symptomfrei, 28 Patienten befanden sich nach der Klassifikation von Shoulson und Fahn im Krankheitsstadium I und elf im Stadium II. Außerdem wurde eine klinische Untersuchung nach dem motorischen Teil der Unified Huntington Disease Rating Scale sowie der neuropsychologischen Testbatterie der CERAD durchgeführt.

In der Gruppenanalyse der Asymmetrie zeigte sich eine linksseitige Lateralisation des Verlustes an grauer Substanz im Striatum. In einer weiteren Untersuchung wurde nachgewiesen, dass dieser Effekt erst bei klinisch symptomatischen Patienten ab den frühen Krankheitsstadien auftritt. Bei präsymptomatischen Personen konnte keine Lateralisation nachgewiesen werden.

In der vorliegenden Arbeit wurde die linksseitige Betonung der Atrophie im Striatum diskutiert und ein Zusammenhang mit früheren Studien hergestellt. Wir vermuten, dass die verstärkte Aktivität in der linken, dominanten Gehirnhälfte, insbesondere im linken Striatum, über exzitotoxische Pathomechanismen zu einem erhöhten Zelluntergang führt, was mit dem mittels Voxel-basierter Morphometrie nachgewiesenen links lateralisierten Verlust an grauer Substanz korrespondiert.

## 6. Literaturverzeichnis

- Andrew S.E., Goldberg Y.P., Hayden M.R. Rethinking genotype and phenotype correlations in polyglutamine expansion disorders. *Hum Mol Genet* 6 (1997) 2005-2010
- Andrew S.E., Goldberg Y.P., Kremer B., Squitieri F., Theilmann J., Zeisler J., Telesius H., Adam S., Almquist E., Anvret M., Lucotte G., Stoessl A.J., Campanella G., Hayden M.R. Huntington disease without CAG expansion: phenocopies or errors in assignment? *Am J Hum Genet* 54 (1994) 852-863
- Ashburner J., Friston K.J. Voxel-based morphometry – the methods. *NeuroImage* 11 (2000) 805-821
- Ashburner J., Friston K.J. Why voxel-based morphometry should be used. *NeuroImage* 14 (2001) 1238-1243
- Atkinson R.C., Shiffrin R.M. The control of short-term memory. *Sci Am* 225 (1971) 82-90
- Bachoud-Lévi A.-C., Maison P., Bartolomeo P., Boissé M.-F., Dalla Barba G., Ergis A.-M., Baudic S., Degos J.-D., Cesaro P., Peschanski M. Retest effects and cognitive decline in longitudinal follow-up of patients with early HD. *Neurology* 56 (2001) 1052-1058
- Beal M.F., Ferrante R.J., Swartz K.J., Kowall N.W. Chronic quinolinic acid lesions in rats closely resemble Huntington's disease. *J Neurosci* 11 (1991) 1649-1659
- Becher M.W., Kotzok J.A., Sharp A.H., Davies S.W., Bates G.P., Price D.L., Ross C.A. Intranuclear neuronal inclusions in Huntington's disease and dentatorubral and pallidoluyasian atrophy: correlation between the density of inclusions and IT15 CAG triplet repeat length. *Neurobiol Dis* 4 (1998) 387-397

- Behric A., von Severlingen T., Mielke S., Schindler M., Gille C., Sieben A., Ralser M., Sune N.A., Werle A. Wikipedia, Chorea Huntington.  
([http://de.wikipedia.org/wiki/Chorea\\_Huntington](http://de.wikipedia.org/wiki/Chorea_Huntington)) Stand 09.12.2007
- Berres M., Monsch A.U., Bernasconi F., Thalmann B., Stähelin H.B. Normal ranges of neuropsychological tests for the diagnosis of Alzheimer's disease. *Stud Health Technol Inform* 77 (2000) 195-199
- Brooks D.W. Neuroscience – History of Huntington's Disease (1998)  
(<http://dwb.unl.edu/Teacher/NSF/C08/C08Links/neuroscience.about.com/science/neuroscience/library/weekly/aa070698.htm>) Stand 09.12.2007
- Caine E.D., Shoulson I. Psychiatric syndromes in Huntington's disease. *Am J Psychiatry* 140 (1983) 728-733
- Davies S.W., Turmaine M., Cozens B.A., DiFiglia M., Sharp A.H., Ross C.A., Scherzinger E., Wanker E.E., Mangiarini L., Bates G.P. Formation of neuronal intranuclear inclusions underlies the neurological dysfunction in mice transgenic for the HD mutation. *Cell* 90 (1997) 537-548
- De la Monte S.M., Vonsattel J.-P., Richardson E.P. Jr. Morphometric demonstration of atrophic changes in the cerebral cortex, white matter and neostriatum in Huntington's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 47 (1988) 516-525
- DiFiglia M., Sapp E., Chase K., Schwarz C., Meloni A., Young C., Martin E., Vonsattel J.-P., Carraway R., Reeves S.A., Boyce F.M., Aronin N. Huntingtin is a cytoplasmic protein associated with vesicles in human and rat brain neurons. *Neuron* 14 (1995) 1075-1081
- DiFiglia M., Sapp E., Chase K.O., Davies S.W., Bates G.P., Vonsattel J.-P., Aronin N. Aggregation of huntingtin in neuronal intranuclear inclusions and dystrophic neurites in brain. *Science* 277 (1997) 1990-1993

- Duyao M., Ambrose C., Myers R., Novelletto A., Persichetti F., Frontali M., Folstein S., Ross C., Franz M., Abbott M., Gray J., Conneally P., Young A., Penney J., Hollingsworth Z., Shoulson I., Lazzarini A., Falek A., Koroshetz W., Sax D., Bird E., Vonsattel J., Bonilla E., Alvir J., Bickham Conde J., Cha J.-H., Dure L., Gomez F., Ramos M., Sanchez-Ramos J., Snodgrass S., de Young M., Wexler N., Moscowitz C., Penchaszadeh G., MacFarlane H., Anderson M., Jenkins B., Srinidhi J., Barnes G., Gusella J., MacDonald M. Trinucleotide repeat length instability and age of onset in Huntington's disease. *Nat Genet* 4 (1993) 387-392
- Duyao M.P., Auerbach A.B., Ryan A., Persichetti F., Barnes G.T., McNeil S.M., Ge P., Vonsattel J.-P., Gusella J.F., Joyner A.L., McDonald M.E. Inactivation of the mouse Huntington's disease gene homolog Hdh. *Science* 269 (1995) 407-410
- Esterianna L., Richard the Poor of Ely. Dancing mania ([http://www.pbm.com/~lindahl/lod/vol3/dancing\\_mania.html](http://www.pbm.com/~lindahl/lod/vol3/dancing_mania.html)) Stand 09.10.2007
- Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. „Mini-Mental State.“ A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12 (1975) 189-198
- Folstein S.E. "Huntington's disease: A disorder of families" *The Johns Hopkins Series in Contemporary Medicine and Public Health*, Baltimore 1989
- 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
- Gerfen C.R. The neostriatal mosaic: multiple levels of compartmental organization. *Trends Neurosci* 15 (1992) 133-139
- Goldberg Y.P., Nicholson D.W., Rasper D.M., Kalchman M.A., Koide H.B., Graham R.K., Bromm M., Kazemi-Esfarjani P., Thornberry N.A., Vaillancourt J.P., Hayden M.R. Cleavage of huntingtin by apopain, a proapoptotic cysteine protease, is modulated by the polyglutamine tract. *Nat Genet* 13 (1996) 442-449

- Good C.D., Johnsruide I.S., Ashburner J., Henson R.N.A., Friston K.J., Frackowiak R.S.J. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *NeuroImage* 14 (2001) 21-36
- Grafton S.T., Mazziotta J.C., Pahl J.J., St George-Hyslop P., Haines J.L., Gusella J., Hoffman J.M., Baxter L.R., Phelps M.E. A comparison of neurological, metabolic, structural and genetic evaluations in persons at risk for Huntington's disease. *Ann Neurol* 28 (1990) 614-621
- 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., Young A.B., Shoulson I., Bonilla E., Martin J.B. A polymorphic DNA marker genetically linked to Huntington's disease. *Nature* 306 (1983) 234-238
- Halliday G.M., McRitchie D.A., Macdonald V., Double K.L., Trent R.J., McCusker E. Regional specificity of brain atrophy in Huntington's disease. *Exp Neurol* 154 (1998) 663-672
- Hammond G. Correlates of human handedness in primary motor cortex: a review and hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev* 26 (2002) 285-292
- Hennenlotter A., Schroeder U., Erhard P., Haslinger B., Stahl R., Weindl A., G. von Einsiedel H., Lange K.W., Ceballos-Baumann A.O. Neural correlates associated with impaired disgust processing in pre-symptomatic Huntington's disease. *Brain* 127 (2004) 1446-1453
- Hicks S.L., Robert M.P.A., Golding C.V.P., Tabrizi S.J., Kennard C. Oculomotor deficits indicate the progression of Huntington's disease. *Prog Brain Res* 171 (2008) 555-558
- Huntington G. On chorea. *Med Surg Rep.* 26 (1872) 320-321
- Huntington Study Group. Tetrabenazine as antichorea therapy in Huntington disease. *Neurology* 66 (2006) 366-372

- Huntington Study Group. Unified Huntington's Disease Rating Scale: reliability and consistency. *Mov Disord* 11 (1996) 136-142
- Hutsler J., Galuske A.W. Hemispheric asymmetries in cerebral cortical networks. *Trends Neurosci* 26 (2003) 429-435
- Isaacs B., Kennie A.T. The Set Test as an aid to the detection of dementia in old people. *Br J Psychiatry* 123 (1973) 467-470
- Jenkins B.G., Rosas H.D., Chen Y.-C.I., Makabe T., Myers R., MacDonald M., Rosen B.R., Beal M.F., Koroshetz W.J. 1H NMR spectroscopy studies of Huntington's disease: Correlations with CAG repeat numbers. *Neurology* 50 (1998) 1357-1365
- Jernigan T.L., Salmon D.P., Butters N., Hesselink J.R. Cerebral structure on MRI, part II: Specific changes in Alzheimer's and Huntington's diseases. *Biol Psychiatry* 29 (1991) 68-81
- Joel D. Open interconnected model of basal ganglia-thalamocortical circuitry and its relevance to the clinical syndrome of Huntington's disease. *Mov Disord* 16 (2001) 407-423
- Jourin S., Justicz N., Schumacher M., Hepworth A., Frohnmayer A., Woloszyn M., Dyal J., Clum F., Neumann D., Seidenfeld J., Durham W., Homepage des Huntington's outreach project for education, at Stanford HOPES Timeline (<http://www.stanford.edu/group/hopes/basics/timeline/r0.html>) Stand 09.12.2007
- Kaplan E., Goodglass H., Weintraub S. *The Boston Naming Test*. Boston: Veterans Administration Medical Centre (1978)
- Kassubek J., Juengling F.D., Ecker D., Landwehrmeyer G.B. Thalamic atrophy in Huntington's disease co-varies with cognitive performance: a morphometric MRI analysis. *Cereb Cortex* 15 (2005) 846-853

- 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
- Kenney C., Powell S., Jankovic J. Autopsy-proven Huntington's disease with 29 trinucleotide repeats. *Mov Disord* 22 (2007) 127-130
- Kosinski C.M., Standaert D.G., Counihan T.J., Scherzer C.R., Kerner J.A., Daggett L.P., Velicelebi G., Penney J.B., Young A.B., Landwehrmeyer G.B. Expression of N-methyl-D-aspartate receptor subunit mRNAs in the human brain: striatum and globus pallidus. *J Comp Neurol* 390 (1998) 63-74
- Kremer B., Goldberg P., Andrew S.E., Theilmann J., Telenius H., Zeisler J., Squitieri F., Lin B., Bassett A., Almqvist E., Bird D.T., Hayden M.R. A worldwide study of the Huntington's disease mutation. The sensitivity and specificity of measuring CAG repeats. *N Engl J Med* 330 (1994) 1401-1406
- Landwehrmeyer G.B., McNeil S.M., Dure L.S. 4<sup>th</sup>, Ge P., Aizawa H., Huang Q., Ambrose C.M., Duyao M.P., Bird E.D., Bonilla E., de Young M., Avila-Gonzales A.J., Wexler N.S., DiFiglia A., Gusella J.F., MacDonald M.E., Penney J.B., Young A.B., Vonsattel J.-P. Huntington's disease gene: regional and cellular expression in brain of normal and affected individuals. *Ann Neurol* 37 (1995) 218-230
- Langbehn D.R., Brinkman R.R., Falush D., Paulsen J.S., Hayden M.R., The International Huntington's Disease Collaborative Group. 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
- Lange H., Thörner G., Hopf A., Schröder K.F. Morphometric studies of the neuropathological changes in choreatic diseases. *J Neurol Sci* 28 (1976) 401-425

- Lemiere J., Decruyenaere M., Evers-Kiebooms G., Vandebussche E., Dom R. Cognitive changes in patients with Huntington's disease (HD) and asymptomatic carriers of the HD mutation – A longitudinal follow up study. *J Neurol* 251 (2004) 935-942
- Li S.-H., Lam S., Cheng A.L., Li X.-J. Intranuclear huntingtin increases the expression of caspase-1 and induces apoptosis. *Hum Mol Genet* 9 (2000) 2859-2867
- Li S.H., Schilling G., Young W.S. 3<sup>rd</sup>, Li X.-J., Margolis R.L., Stine O.C., Wagster M.V., Abbott M.H., Franz M.L., Ranen N.G., Folstein S.E., Hedreen J.C., Ross C.A. Huntington's disease gene (IT 15) is widely expressed in human and rat tissues. *Neuron* 11 (1993) 985-993
- Luders E., Gaser C., Jancke L., Schlaug G. A voxel-based approach to gray matter asymmetries. *NeuroImage* 22 (2004) 656-664
- MacMillan J.C., Snell R.G., Tyler A., Houlihan G.D., Fenton I., Cheadle J.P., Lazarou L.P., Shaw D.J., Harper P.S. Molecular analysis and clinical correlations of the Huntington's disease mutation. *Lancet* 342 (1993) 954-958
- Mahant N., McCusker E.A., Byth K., Graham S., The Huntington Study Group. Huntington's disease – Clinical correlates of disability and progression. *Neurology* 61 (2003) 1085-1092
- Maldjian J.A., Laurienti P.J., Kraft R.A., Burdette J.H. An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. *NeuroImage* 19 (2003) 1233-1239
- Marder K., Zhao H., Myers R.H., Cudkowicz M., Kayson E., Kieburtz K., Orme C., Paulsen J., Penney J.B., Siemers E., Shoulson I., The Huntington Study Group. Rate of functional decline in Huntington's disease. *Neurology* 54 (2000) 452-458

- Martin J.B., Gusella J.F. Huntington's disease. Pathogenesis and management. *N Engl J Med* 315 (1986) 1267-1276
- Mascalchi M., Lolli F., Della Nave R., Tessa C., Petralli R., Gavazzi C., Politi L.S., Macucci M., Filippi M., Piacentini S. Huntington Disease: Volumetric, diffusion-weighted, and magnetization Transfer MR Imaging of Brain. *Radiology* 232 (2004) 867-873
- Mazziotta J.C., Phelps M.E., Pahl J.J., Huang S.C., Baxter L.R., Riege W.H., Hoffman J.M., Kuhl D.E., Lanto A.B., Wapenski J.A., Markham C.H. Reduced cerebral glucose metabolism in asymptomatic subjects at risk for Huntington's disease. *N Engl J Med* 316 (1987) 357-362
- Mechelli A., Price C.J., Friston K.J., Ashburner J. Voxel-based morphometry of the human brain: methods and applications. *Current Medical Imaging Reviews* 1 (2005) 105-113
- Meincke U., Kosinski C., Zerres K., Maio G. Psychiatrische und ethische Aspekte genetischer Diagnostik am Beispiel der Chorea Huntington. *Der Nervenarzt* 74 (2003) 413-419
- Monsch A.U. Neuropsychological examination in evaluating dementia. *Schweiz Rundsch Med Prax* 86 (1997) 1340-1342
- Moore R.C., Xiang F., Monaghan J., Han D., Zhang Z., Edström L., Anvret M., Prusiner S.B. Huntington disease phenocopy is a familial prion disease. *Am J Hum Genet* 69 (2001) 1385-1388
- Moms J.C., Heyman A., Mohs R.C., Hughes J.P., van Belle G., Fillenbaum G., Mellits E.D., Clark C. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 39 (1989) 1159-1165

- Mühlau M., Weindl A., Wohlschläger A.M., Gaser C., Städtler 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 (2006) 367-372
- Ökumenisches Heiligenlexikon – Vitus (Veit) ([http://www.heiligenlexikon.de/BiographienV/Vitus\\_Veit.htm](http://www.heiligenlexikon.de/BiographienV/Vitus_Veit.htm)) Stand 09.10.2007
- Oldfield R.C. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9 (1971) 97-113
- Paulsen J.S., Ferneyhough Hoth K., Nehl C., Stierman L., The Huntington Study Group. Critical periods of suicide risk in Huntington's disease. *Am J Psychiatry* 162 (2005) 725-731
- Peinemann A., Schuller S., Pohl C., Jahn T., Weindl A., Kassubek J. Executive dysfunction in early stages of Huntington's disease is associated with striatal and insular atrophy: a neuropsychological and voxel-based morphometric study. *J Neurol Sci* 239 (2005) 11-19
- Rajkowska G., Selemon L.D., Goldman-Rakic P.S. Neuronal and glial somal size in the prefrontal Cortex – a postmortem morphometric study of schizophrenia and Huntington disease. *Arch Gen Psychiatry* 55 (1998) 215-224
- Ranen N.G., Stine O.C., Abbott M.H., Sherr M., Codori A.-M., Franz M.L., Chao N.I., Chung A.S., Pleasant N., Callahan C., Kasch L.M., Ghaffari M., Chase G.A., Kazazian H.H., Brandt J., Folstein S.E., Ross C.A. Anticipation and instability of IT-15 (CAG)<sub>n</sub> repeats in parent-offspring pairs with Huntington disease. *Am J Hum Genet* 57 (1995) 593-602
- Rehm M. Die Huntington'sche Krankheit – eine epidemiologische Studie im Süddeutschen Raum. Dissertation Technische Universität München 2003

- Rosas H.D., Goodman J., Chen Y.I., Jenkins B.G., Kennedy D.N., Makris N., Patti M., Seidman L.J., Beal M.F., Koroshetz W.J. Striatal volume loss in HD as measured by MRI and the influence of CAG repeat. *Neurology* 57 (2001) 1025-1028
- Rosen W.G., Mohs R.C., Davis K.L. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 141 (1984) 1356-1364
- Ruocco H.H., Bonilha L., Li L.M., Lopes-Cendes I., Cendes F. Longitudinal analysis of regional gray matter loss in Huntington disease: effects of the length of the CAG repeat. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79 (2008) 130-135
- Saudou F., Finkbeiner S., Devys D., Greenberg M.E. Huntingtin acts in the nucleus to induce apoptosis but death does not correlate with the formation of intranuclear inclusions. *Cell* 95 (1998) 55-66
- Schoenfeld M., Myers R.H., Cupples L.A., Berkman B., Sax D.S., Clark E. Increased rate of suicide among patients with Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 47 (1984) 1283-1287
- Scholz E. Chorea Huntington und Chorea Sydenham. In: „Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen“, Brandt T., Dichgans J., Diener H.C. (Hrsg.) Stuttgart, 2. Auflage (1993) 992-996
- Scholz V.H., Flaherty A.W., Kraft E., Keltner J.R., Kwong K.K., Chen Y.I., Rosen B.R., Jenkins B.G. Laterality, somatotopy and reproducibility of the basal ganglia and motor cortex during motor tasks. *Brain Res* 879 (2000) 204-215
- Shoulson I., Fahn S. Huntington Disease: clinical care and evaluation. *Neurology* 29 (1979) 1-3
- Shoulson I.D. Huntington's disease. In: Asbury A., McKhann G.M., McDonald W.I. (Hrsg.) *Diseases of the Nervous System. Clinical Neurobiology*, Saunders, Philadelphia (1986) 1258-1267

- Snell R.G., MacMillan J.C., Cheadle J.P., Fenton I., Lazarou L.P., Davies P., MacDonald M.E., Gusella J.F., Harper P.S., Shaw D.J. Relationship between trinucleotide repeat expansion and phenotypic variation in Huntington's disease. *Nat Genet* 4 (1993) 393-397
- Stine O.C., Pleasant N., Franz M.L., Abbott M.H., Folstein S.E., Ross C.A. Correlation between the onset age of Huntington's disease and length of the trinucleotide repeat in IT-15. *Hum Mol Genet* 2 (1993) 1547-1549
- Strong T.V., Tagle D.A., Valdes J.M., Elmer L.W., Boehm K., Swaroop M., Kaatz K.W., Collins F.S., Albin R.L. Widespread expression of the human and rat Huntington's disease gene in brain and nonneuronal tissues. *Nat Genet* 5 (1993) 259-265
- Tang T.-S., Chen X., Liu J., Bezprozvanny I. Dopaminergic signaling and striatal neurodegeneration in Huntington's disease. *J Neurosci* 27(2007): 7899-7910
- The American College of Medical Genetics/ American Society of Human Genetics, Huntington disease genetic testing working group. ACMG/ASHG Statement - Laboratory guidelines for Huntington's disease genetic testing. *Am J Hum Genet* 62 (1998) 1243-1247
- The Huntington's Disease Collaborative Research Group. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell* 72 (1993) 971-983
- The U.S.-Venezuela Collaborative Research Project, Wexler N.S. Venezuelan kindreds reveal that genetic and environmental factors modulate Huntington's disease age of onset. *PNAS* 101 (2004) 3498-3503
- Thieben M.J., Duggins A.J., Good C.D., Gomes L., Mahant N., Richards F., McCusker E., Frackowiak R.S.J. The distribution of structural neuropathology in pre-clinical Huntington's disease. *Brain* 125 (2002) 1815-1828

- Van Dellen A., Blakemore C., Deacon R., York D., Hannan A.J. Delaying the onset of Huntington's in mice. *Nature* 404 (2000) 721-722
- Vonsattel J.-P., Myers R.H., Stevens T.J., Ferrante R.J., Bird E.D., Richardson Jr. E.P. Neuropathological classification of Huntington's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 44 (1985) 559-577
- Westphal C. Über eine dem Bilde der vertebrospinalen grauen Degeneration ähnlichen Erkrankung des centralen Nervensystems ohne anatomischen Befund, nebst einigen Bemerkungen über paradoxe Contractionen. *Arch Psychiatr Nervenkr* 14 (1883) 187-194
- Witjes-Ané M.N. The evolution of cognitive, motor and behavioural characteristics in 'presymptomatic' carriers for Huntington's disease. Leiden University Medical Centre (2003)
- Wright I.C., McGuire P.K., Poline J.B., Traverso J.M., Murray R.M., Frith C.D., Frackowiak R.S., Friston K.J. A voxel-based method for the statistical analysis of gray and white matter density applied to schizophrenia. *NeuroImage* 2 (1995) 244-252
- Young A. Huntingtin in health and disease. *J Clin Invest* 111 (2003) 299-302