

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

Exekutive Dysfunktionen in frühen Stadien der Huntingtonschen
Erkrankung sind assoziiert mit striataler und insulärer Atrophie:
Eine neuropsychologische und 3D-MRT-morphometrische
Studie

Sabine Schuller

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. apl. Prof. Dr. A. Weindl, Ph. D.

2. Univ.- Prof. Dr. C. Zimmer

Die Dissertation wurde am 25.01.2006 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 19.07.2006 angenommen.

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis:

1. Einleitung	3
1.1. Themeneinführung	3
2. Material und Methoden	19
2.1. Patienten	19
2.2. Neuropsychologische Testverfahren	21
2.3. Voxelbasierte Morphometrie (VBM)	28
2.3.1. Allgemein	28
2.3.2. Datenverarbeitung.....	30
2.4. Statistik.....	35
2.4.1. Angewandte Verfahren.....	35
3. Ergebnisse	36
3.1. VBM-Ergebnisse	36
3.2. Neuropsychologische Ergebnisse	51
4. Diskussion	53
5. Zusammenfassung	58
6. Literaturverzeichnis	60
7. Danksagung	70

Abkürzungsverzeichnis

BPF	Brain Parenchymal Fraction
CAG	Cytosin-Adenin-Guanin
FWIT	Farbe-Wort-Interferenztest
HD	Huntington Disease
HDCRG	Huntington Disease Collaborative Research Group
KBGTS	kortiko-basalganglionär-thalamo-kortikale Schleifenverbindungen
KD	Krankheitsdauer
MH	Morbus Huntington
MP-RAGE	Magnetization-Prepared Rapid-Acquisition Gradient Echo
cMR, cMRT	(cranielle) Magnetresonanztomographie
mWCST	modifizierter Wisconsin Card Sorting Test
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
ROI	Regions of Interest
SPECT	Single-Photon-Emissions Computed Tomography
SPM	Statistical Parametric Mapping
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences Software
TvH	Turm von Hanoi
UHDRS	Unified Huntington Disease Rating Scale
VBM	voxelbasierte Morphometrie
ZNS	Zentralnervensystem

1. Einleitung

1.1. Themeneinführung

Durch die Veröffentlichungen von George Huntington im Jahre 1872 erlangte die Huntingtonsche Krankheit allgemeine Bekanntheit (Huntington, 1872). Doch existieren bereits frühere Beschreibungen der hereditären, klinisch eindrücklichen Erkrankung. Waters sprach bereits 1841 von einem „derangement of muscular action“, welches sich insbesondere auf die eindrückliche Klinik bezieht (Siemers, 2001). Daher leiten sich auch viele gebräuchliche Synonyme der Erkrankung ab (Chorea Huntington, erbliche Chorea, Morbus Huntington, erblicher Veitstanz, Chorea major), welche oftmals bereits durch ihren deskriptiven Charakter einen kurzen Einblick in die klinisch dominierende Symptomatik geben. Das wohl klinisch eindrücklichste Symptom, die Chorea bzw. die choreatischen Bewegungsstörungen, leitet sich ab vom griechischen Begriff „choreia“ für Tanz und erklärt den in früheren Zeiten oftmals verwendeten Terminus „Veitstanz“ als Beschreibung der unwillkürlichen, plötzlich einsetzenden Muskelkontraktionen. Morbus Huntington (MH) setzt sich jedoch vielmehr aus einer Kombination von körperlichen, aber auch geistigen Veränderungen zusammen. Als charakteristische Trias wird das Auftreten unwillkürlicher Bewegungsstörungen, psychiatrischer Verhaltensauffälligkeiten sowie ein progredienter kognitiver Abbau bezeichnet.

Epidemiologie

Die Prävalenz der Erkrankung wird im europäischen Raum mit 5-10 Erkrankten auf 100000 Einwohner angegeben. Damit zählt sie zu den häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen (Meincke et al., 2003). Männer und Frauen sind gleichermaßen häufig von der Erkrankung betroffen. Die höchste Prävalenz der Erkrankung wird in Europa und Nordamerika mit 4-8 betroffenen Personen / 100 000 Einwohnern erreicht (Harper, 1992). Epidemiologische Untersuchungen, welche spezifisch den südbayerischen Raum beleuchteten, konnten eine hier vorherrschende Prävalenz von 3-5 Erkrankten auf 100 000 Einwohner feststellen.

Ätiologie und Pathogenese

1983 gelang es der „Huntington Disease Collaborative Research Group“ (HDCRG) erstmalig, die Lokalisation des krankheitsverursachenden Gens am terminalen Ende des kurzen Arms von Chromosom 4 (4p 16.3) einzugrenzen (Gusella et al., 1983).

Nach weiteren 10 Jahren erfolgte die genaue Identifizierung der Mutation im Bereich des Gens, auch bezeichnet als IT15 (gene interesting transcript 15) (HDCRG; 1993).

Das MH-Gen IT 15 ist zusammengesetzt aus 67 Exonen und kodiert ein Protein bestehend aus 3144 Aminosäuren, welches als „Huntingtin“ bezeichnet wird (Young, 2003). Exon 1 des Huntington Gens beinhaltet eine polymorphe CAG-Trinukleotid-Sequenz (Cytosin-Adenin-Guanin, auch als CAG-Repeat bezeichnet). Dieses Basentriplett kodiert die Aminosäure Glutamin, weswegen die Erkrankung auch als „Polyglutaminerkrankung“ bezeichnet werden kann (Lange, 2002). Auf biochemischer Ebene führt die überzählige Translation von Glutaminbausteinen zur Expression eines

mutierten Plasmaproteins (sog. „Huntingtin“), dessen genauer Wirkmechanismus jedoch bis dato nicht geklärt werden konnte (Cattaneo et al., 2001; Ho et al., 2001; Zuccato et al., 2001). Entscheidend für die Entstehung sowie das zeitliche Erstmanifestationsalter der Huntingtonschen Erkrankung ist die Anzahl der CAG-Repeats (Mahant et al., 2003). Während bei der Normalbevölkerung die Anzahl der Wiederholungen zwischen 10 und 34 schwankt, finden sich bei MH Patienten mindestens 37, in einzelnen Fällen auch bis zu über 100 CAG Repeats (Gusella et al., 1993; Ashizawa et al., 1994; Meincke et al., 2003). Nach der Identifikation der genauen Lokalisation des MH-Gens wurde in vielen Studien der Zusammenhang zwischen klinischer Manifestation und Anzahl der CAG-Repeats untersucht. Bereits in der 1993 veröffentlichten Studie der HDCRG zeigten sich Hinweise einer inversen Korrelation zwischen dem Manifestationsalter und der Anzahl der CAG-Repeats (Trottier et al., 1994; Brandt et al., 1996). Insbesondere zwischen der Krankheitsprogression sowie der Schwere der klinischen Symptomatik und der Anzahl der CAG- Repeats konnte eine signifikante Korrelation nachgewiesen werden (Furtado et al., 1996; Penney et al., 1997; Rosas et al., 2001). Eine endgültige Definition der eindeutig pathologischen CAG-Anzahl variiert innerhalb der unterschiedlichen Studien. In den meisten Zentren jedoch werden CAG-Repeats kleiner als 34 als normal angesehen und Wiederholungen, welche die Zahl 39 übersteigen, als pathologisch definiert. Dies stützt einen weiteren wichtigen Punkt im Vererbungsmodus, die vollständige Penetranz bei jedoch variabler Expressivität im Krankheitsverlauf, was sich besonders deutlich im Manifestationsalter sowie in der Schwere der Erkrankung zeigt. In Bereichen zwischen 34 und 39 Repeats wird von sogenannten „intermediären Allelen“ gesprochen, welche als diagnostisch nicht eindeutige Grauzone zwischen gesicherter MH und Gesunden bezeichnet wird (Rubinsztein et al., 1996; McNeil et al.,

1997; Quinn und Schrag, 1998). Die Verlängerung der Repeat- Sequenz findet bei der Weitergabe des Gens an die Nachkommen statt. Somit werden zwei Störungen als ursächlich für die Entstehung der Erkrankung definiert: Zum einen eine pathologische Verlängerung der CAG-Sequenz im Vergleich zur Normalbevölkerung und zum anderen die daraus resultierende Instabilität dieses Genabschnittes. Bei paternaler Transmission zeigt sich eine deutlich ausgeprägtere Expansion des CAG-Blocks als bei maternaler Weitergabe (Craufurd und Dodge, 1993; Ranen et al., 1995). Dies wird auch durch die Beobachtung gestärkt, dass juvenile MH-Fälle praktisch immer von väterlichen expandierten Allelen verursacht werden. Dieses, auch als Antizipation bezeichnete, Phänomen stützt sich auf die Beobachtung, dass zusätzliche Verlängerungen der CAG-Repeatsequenz bei der Weitergabe an die Nachkommen in höherem Maß in der Spermatogenese stattfinden, wohingegen dies bei der Oogenese nicht beobachtet werden konnte (Gusella et al., 1993). Das Ausmaß der gametischen Instabilität steigt mit zunehmender Anzahl der CAG-Repeats.

Klinische Leitsymptome

Das klinische Erscheinungsbild weist eine Vielfalt an Symptomen auf. Vielfältige psychiatrische Komplikationen, subtile neuropsychologische Defizite oder bradykinetische Zustandsbilder können den klinisch eindrücklichen hyperkinetischen Symptomen um Jahre vorausgehen. Ein weites zeitliches Feld kennzeichnet das Auftreten subtiler kognitiver Defizite; teilweise wurden Fälle beschrieben, in denen sich diese bereits Jahrzehnte vor dem Auftreten eindeutiger neurologischer Manifestationsformen nachweisen ließen (Folstein et al., 1983; Paulsen et al., 2001; Brandt et al., 2002). Insbesondere wegen der enormen phänotypischen Heterogenität

dieses Krankheitsbildes muss, speziell bei fehlender Familienanamnese, oftmals ein breites Spektrum differentialdiagnostischer Erwägungen miteinbezogen werden. Auch aufgrund des oft schleichenden Beginns werden Persönlichkeitsveränderungen, kognitive Leistungsminderungen oder Antriebsstörungen von den Patienten und Angehörigen über lange Zeit nicht bewusst wahrgenommen (Tost et al., 2004). Zu den ersten Erscheinungen können impulsives Verhalten, mangelnde Entschlussfähigkeit sowie eine immer größer werdende Problematik im Umgang mit Routinesituationen zählen. Im weiteren Krankheitsverlauf treten Aufmerksamkeitsstörungen, das Vernachlässigen alltäglicher Pflichten, eine steigende Ungeschicklichkeit sowie eine zunehmende Vergesslichkeit auf. Die zudem oft bestehende starke Affektlabilität sowie eine erhöhte Reizbarkeit der Patienten stellt insbesondere für die Angehörigen ein immer größeres Problem im weiteren Krankheitsverlauf dar. Insbesondere auch depressive, durch Antriebslosigkeit und sozialen Rückzug gekennzeichnete Verhaltensweisen werden bei den Patienten beobachtet (Naarding et al., 2001). Daher besteht besonders in der Frühphase der Erkrankung ein hohes Suizidrisiko für die Patienten. Der weiterschreitende kognitive Abbau besteht initial vor allem aus Störungen der Merkfähigkeit und damit in Zusammenhang stehenden Auffassungs- und Orientierungsstörungen. Viele Patienten berichten schon früh über Schwierigkeiten in der Organisation ihres alltäglichen Lebens (Paulsen et al., 2001). Planung und Durchführung von früher alltäglichen Routineabläufen stellen viele nun vor scheinbar unüberwindbare Probleme. Das Meistern neuer Aufgaben oder Änderungen in ihrem gewohnten Tagesablauf bereitet ebenfalls vielen Patienten große Schwierigkeiten.

Im Wesentlichen werden bei MH-Patienten bereits früh im Krankheitsverlauf Defizite im Bereich der Exekutivfunktionen beschrieben. Darunter werden Funktionen

verstanden, welche Personen erlauben, selbstständig eigeninitiierte Handlungen zielstrebig und koordiniert zu erarbeiten sowie auszuführen (Lezak, 1995). Ebenfalls dazu zählen komplexe kognitive Prozesse, kognitive Flexibilität sowie eine mentale Umstellungsfähigkeit. Es existieren zahlreiche Beschreibungen über dysexekutive Störungen, welche im Rahmen der Huntingtonschen Erkrankung in Erscheinung treten können (Sprengelmeyer et al., 1995; Lawrence et al., 1998; Snowden et al., 2003). Oftmals werden diese Symptome auch als erste klinische Zeichen einer manifesten Erkrankung postuliert (Jason et al., 1997; Hahn-Barma et al., 1998).

Als klinisch dominierendes Erscheinungsbild wird die hyperkinetisch-hypotone Variante bezeichnet. (Quinn und Schrag, 1998; Lange, 2002). Kennzeichnend hierfür sind generalisiert auftretende, choreatische Bewegungsstörungen. Diese äußern sich in unwillkürlichen, blitzartig einsetzenden, ruckartigen Bewegungen der Extremitäten, welche auch auf den Kopf sowie den Rumpf übergreifen können. Mit weiterem Fortschreiten der Krankheit zeigt sich eine immer deutlichere Beeinträchtigung der Beweglichkeit. Eine progrediente Zunahme manueller Dyspraxien erschwert den geordneten, koordinierten Ablauf zielgerichteter Bewegungen. Zum Teil auftretende orofaciale Dyskinesien aufgrund fehlender Koordination der Zungen- sowie der Pharynxmuskulatur können die Artikulation sowie die Nahrungsaufnahme behindern. Das Sprechen wirkt abgehackt, die normale Artikulationsfähigkeit geht verloren. Ebenso kann es zu Schluckstörungen kommen mit der Gefahr der Nahrungsaspiration und möglicher daraus resultierender Pneumonien. Häufig können neben dem klassischen Bild der Chorea auch Elemente von Akinese, Rigor, Myoklonien oder dystonen Bewegungsstörungen im klinischen Symptomkomplex enthalten sein. Auch eine ausgeprägte posturale Instabilität wird beobachtet. Normale Bewegungsabläufe werden so zusätzlich erschwert, Gehen und Stehen ist ohne fremde Hilfe kaum

möglich. Vegetative Symptome ergänzen das Krankheitsbild in variabler Ausprägung. Unter anderem können Schlafstörungen, Libido- und Potenzverlust, Veränderung des Appetits, Hyperhidrosis sowie Harn- und Stuhlinkontinenz im weiteren Krankheitsverlauf beobachtet werden.

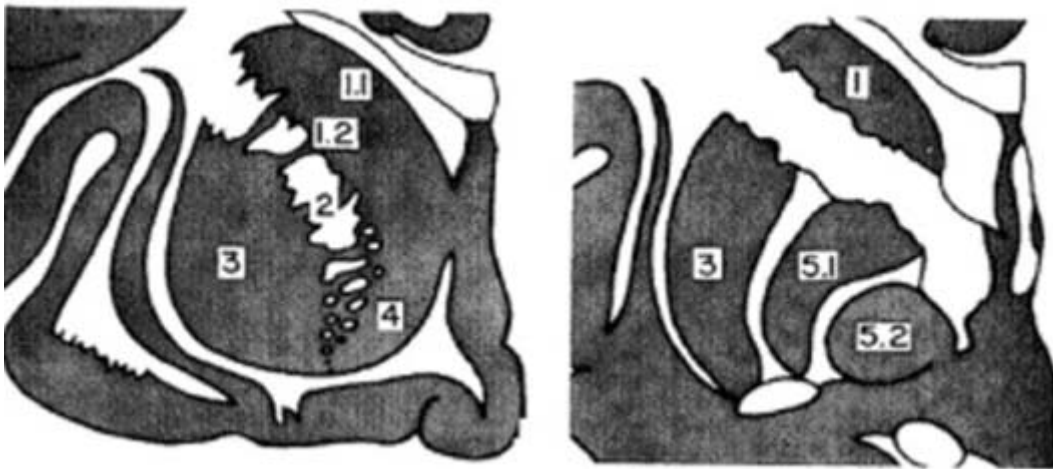
Bei fortgeschrittener Erkrankung führt die Kombination des erhöhten Energieverbrauchs begleitend durch die oft hochgradig ausgeprägte Dysphagie zu einer ausgeprägten Kachexie der Patienten. Ob dies ausschließlich aufgrund des erhöhten Kalorienbedarfes oder durch zusätzlich entstehende Resorptions- bzw. metabolische Funktionsstörungen zu erklären ist, konnte bis dato nicht eindeutig belegt werden (Harper, 1992). Die übliche Krankheitsdauer nach Auftreten der ersten Symptome beträgt 15-20 Jahre. Jedoch insbesondere bei guter Betreuung der Patienten sind auch seltenere Krankheitsverläufe über 40 Jahre bekannt. Das durchschnittliche Todesalter bei MH liegt bei 57 Jahren. Die häufigste Todesursache bei MH-Patienten stellen sekundäre Komplikationen, welche im Rahmen des fortschreitenden Krankheitsverlaufes und der damit verbundenen Multimorbidität der Patienten auftreten, dar. Dazu zählen insbesondere Aspirationspneumonien oder Infektionserkrankungen, gefolgt von Herz-Kreislauferkrankungen (Feigin et al., 1995; Lange, 2002).

Neuropathologie

In neuropathologischen Studien zeigte sich eine deutliche Atrophie des Neostriatums (Nucleus caudatus sowie Putamen) in Kombination mit dem Auftreten eines deutlich sichtbaren Neuronenverlustes. Ebenfalls wurde eine diffus vorherrschende Astrogliose (Diskrepanz zwischen vermuteter Vermehrung der Gliazellen, insbesondere Astrozyten, aber der lediglich visuell erscheinenden Zunahme aufgrund eines nachgewiesenen progredienten Neuronenverlustes) beschrieben. Auch subtile Veränderungen im frontalen Kortex wurden beschrieben. Ebenfalls konnte eine Verringerung der Neuronendichte im Bereich des Hypothalamus, Thalamus, Kleinhirn (Purkinje-Zellen) sowie der Substantia nigra beobachtet werden (Vonsattel et al., 1985). Aufgrund des regionalen Verteilungsmusters der Atrophie lassen sich keine eindeutigen Aussagen bezüglich der Diagnosesicherung treffen, jedoch lässt sich ein für die Huntingtonsche Erkrankung kennzeichnendes Muster festhalten. Vonsattel et al. legten 1985 eine Gradeinteilung bezüglich der Ausprägung der striatalen Atrophie fest, welche die Autoren an post mortem Untersuchungen von 163 klinisch diagnostizierten Huntington Patienten ausarbeiteten. Darin zeigte sich zum einen ein spezifisches Verteilungsmuster, zum anderen konnte der Weg der Atrophie im Bereich der Basalganglien nachvollzogen werden. Aufgrund seiner Ergebnisse ergab sich eine Klassifikation mit fünf Stufen (0 bis IV) ansteigender striataler Atrophie, welche mit dem Schweregrad der klinischen Beeinträchtigungen korrelierte. In Grad 0 konnten bei klinisch bereits manifestem Phänotyp keinerlei mikro- oder makroskopische Veränderungen nachvollzogen werden. In Grad I bis III zeigte sich ein Fortschreiten makroskopischer Veränderungen beginnend latero-dorsal, weiter über den medio-dorsalen sowie den ventro-dorsalen Bereich des Neostriatums (Nucleus caudatus und

Putamen) mit begleitender Zunahme mikroskopisch nachweisbarer Beeinträchtigungen im Sinne von Neuronenverlusten. Grad IV zeigte eine im gesamten Striatum ubiquitär vorherrschende makro- und mikroskopische Atrophie. Dabei lassen sich folgende wesentliche Punkte festhalten, welche auch für zukünftige in vivo durchgeführte volumetrische Studien von Bedeutung sein sollen: Neuropathologische Veränderungen im Neostriatum sind diffus und können nicht klar in ihrer Ausbreitung eingegrenzt werden. Bezüglich des Nucleus caudatus finden sich erste mikroskopische Veränderungen (Neuronenverlust sowie fibrilläre Astrozytose) paraventriculär und schon früh im Schwanz des Nucleus caudatus. Bezüglich des Putamens zeigen sich erste mikroskopische Veränderungen in dorsalen Anteilen. Im weiteren Krankheitsverlauf greift die Atrophie auf die übrigen Bereiche der oben genannten Strukturen über (entsprechend einer zunehmenden Degeneration von anterior nach posterior, lateral nach medial und ventral nach dorsal) (Vonsattel et al., 1985). Auch im Globus pallidus lassen sich, wenn auch in geringerem Ausmaß, degenerative Veränderungen nachweisen.

Anatomische Darstellung der bei MH betroffenen Areale



1=Caput nuclei caudati
2=Capsula interna
3=Putamen
4=Nucleus accumbens septi
5=Globus Pallidus

1.1=medialer Teil

1.2.=lateraler Teil

5.1=lateraler Teil

5.2=medialer Teil

(Graphik nach Vonsattel et al.;1985)

Zusätzlich können in weiteren zerebralen Strukturen, wie im Kortexbereich, ebenfalls diffuse atrophische Veränderungen nachgewiesen werden. Extrastriatale Atrophie wurde bereits im Jahr 1988 von de la Monte beschrieben (de la Monte et al., 1988). Sie berichteten über eine Reduktion des gesamten Hirnvolumens im Vergleich zu einem gesunden Normkollektiv um ca. 30%, wobei 20-30% der Atrophie frontale Areale betrafen. Damit festigte sich die Annahme, dass während des Krankheitsverlaufes eine ubiquitäre cerebrale Atrophie für die vielfältige klinische Symptomatik verantwortlich ist, und die Aussage alleiniger verantwortlicher striataler Vorgänge zu relativieren ist (Lange et al., 1976; Vonsattel et al., 1985; Selemon et al., 2004). In weiterführenden volumetrischen Studien konnte auch eine deutliche Korrelation zwischen dem Grad der Atrophie im Nucleus caudatus und der Anzahl der

CAG- Repeats sowie dem Erkrankungsbeginn nachgewiesen werden (Furtado et al., 1996; Aylward et al., 1997; Penney et al., 1997).

In vivo-Untersuchungen und bildgebende Darstellung

Aktuelle Studien versuchen nun die neuropathologischen Vorgänge sowie zerebrale Veränderungen innerhalb des Krankheitsverlaufes bereits in vivo herauszuarbeiten. Ziel ist es diese mit neuen, bildgebenden Untersuchungsverfahren darzustellen. Frühere volumetrische Untersuchungen waren meist beschränkt auf im voraus definierte zerebrale Strukturen („regions of interests“), v.a. im Bereich der Basalganglien, und zeigten deutliche striatale Volumenminderungen innerhalb dieser Areale (Aylward et al., 1997; Aylward et al., 2000; Rosas et al., 2001). Die erste Studie, welche die gesamte Hirnstruktur mit der Frage nach Volumenalterationen betrachtete, wurde von Thieben et al. im Jahr 2002 bei präsymptomatischen Genträgern mittels voxelbasierter morphometrischer Verfahren (VBM) durchgeführt (Thieben et al., 2002). Die Autoren postulierten eine signifikante Volumenreduktion innerhalb der grauen Substanz im linken Striatum, bilateral insulär, im dorsalen Mittelhirn sowie bilateral im intraparietalen Sulcus. Im Jahr 2004 durchgeführte Studien zeigten, ebenfalls unter Verwendung 3D-morphometrischer Auswerteverfahren, bei symptomatischen MH-Patienten im frühen Stadium signifikante Volumenreduktionen bilateral im Striatum sowie im Hypothalamus, aber auch dem operkulären sowie parazentralen Kortex (Kassubek et al., 2004c). Diese Resultate waren kongruent mit den Ergebnissen einer neuropathologischen Studie von Vonsattel und DiFiglia aus dem Jahr 1998, und zeigten deutlich, dass globale zerebrale Atrophie bereits in frühen Erkrankungsstadien nachzuweisen ist (Vonsattel und DiFiglia, 1998).

Diagnostisches Vorgehen

Aufgrund der Vielschichtigkeit sowie Uneinheitlichkeit der klinischen Präsentation der Erkrankung verzögert und erschwert sich eine exakte Diagnosestellung bei vielen Patienten. Insbesondere im Frühstadium ist eine Diagnose anhand rein klinischer Kriterien schwierig zu stellen. Subtile psychische Veränderungen sowie neurologische Auffälligkeiten lassen sich nicht immer eindeutig einem bestimmten Krankheitsbild zuordnen. Speziell für Patienten, welche eine positive Familienanamnese bezüglich Morbus Huntington aufweisen, besteht jedoch seit 1993 die Möglichkeit sich einer direkten molekulargenetischen Untersuchung zu unterziehen. Dadurch kann auch bei klinisch noch asymptomatischen Risikopersonen die Diagnose der Huntingtonschen Erkrankung mithilfe eines Bluttestes sicher verifiziert werden. Die Anzahl der CAG Repeats wird an den Lymphozyten im EDTA-Blut des zu Untersuchenden bestimmt. Somit ist mit 98% Sensitivität und 100% Spezifität nicht nur eine Bestätigung der vermuteten Diagnose bei bereits vorherrschender klinischer Symptomatik sondern auch vielmehr eine prädiktive Voraussage für bis dato noch asymptomatische Risikopersonen möglich (Kremer et al., 1994).

In Einzelfällen konnten jedoch auch Personen mit huntingtonspezifischen Symptomen ohne Zunahme der CAG-Repeats gefunden werden (sogenannte HD-like disease) (Andrew et al., 1994). Daher sollte beim Vorliegen einer MH-typischen Klinik mit jedoch fehlender CAG- Erhöhung nach weiteren Genmutationen gescreent werden.

Eine erhöhte Anzahl des PRNP-Gen (Prionprotein) kann ebenfalls zu einem klinisch ähnlichen Phänotyp führen (Moore et al., 2001). Dies wiederum schränkte die Sensitivität des Gentests auf 98% ein. Auch existieren Untersuchungen, dass in seltenen Fällen klinisch der MH sehr ähnliche Verlaufsformen gleiche Mutationen in bis

dato ungeklärtem Genregionen aufweisen, und diese möglicherweise zu phänotypisch ähnlichen Verlaufsformen führen können (Andrew et al., 1994).

Bildgebende Verfahren

Seit vorherrschen des Gentests sind bildgebende Verfahren in der Diagnostik des MH in den Hintergrund getreten, können aber in der Verlaufsbeobachtung der Erkrankung eingesetzt werden. Mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und Single-Photon-Emissions-Computed-Tomographie (SPECT) lassen sich frühzeitig Veränderungen im Glucosemetabolismus sowie cerebralen Blutfluss darstellen. Bereits 1982 wurde ein deutlicher Glucosehypometabolismus im Striatum beschrieben, welcher auch bei präsymptomatischen Risikopersonen festgestellt werden konnte, und der sich in weiteren nachfolgenden Untersuchungen ebenfalls bestätigte (Kuhl et al., 1982; Hayden et al., 1986; Kuwert et al., 1990).

Insbesondere wissenschaftliche Fragestellungen wurden mittels PET beleuchtet. So zeigte im Jahr 2000 eine Untersuchung mittels ^{11}C - Raclopride PET eine Reduktion der postsynaptischen Anzahl der D_2 -Rezeptoren (Kunig et al., 2000). Weitere Analysen zeigten eine signifikante Korrelation der sich verringernden D_2 -Rezeptordichte mit nachlassenden kognitiven Leistungen (Lawrence et al., 1998). Ein weiteres bildgebendes Verfahren mit immer neueren Anwendungsmöglichkeiten stellt die cranielle Magnetresonanztomographie dar (cMRT). Insbesondere durch neue Möglichkeiten der strukturellen Bildgebung stellt sie ein wertvolles Instrument der in vivo-Darstellung struktureller Veränderungen im Rahmen verschiedener Erkrankungsbilder dar. Einer auf kernspintomographischen Untersuchungen basierenden Methode, der voxelbasierten Morphometrie (VBM), soll in dieser Arbeit

besondere Bedeutung zugemessen werden (Ashburner und Friston, 2000). Diese Art der Datenauswertung ermöglicht es, untersucherunabhängig, dreidimensionale Datensätze nach kleinsten Bildelementen (engl. voxel) aufzulösen um auch kleinste strukturelle zerebrale Veränderungen zu lokalisieren.

Zielsetzung und Fragestellung

Magnetresonanztomographische Untersuchungen mittels VBM bieten eine hervorragende Möglichkeit, in vivo morphometrische Untersuchungen zerebraler Strukturen, insbesondere im Hinblick auf lokalisierte aber auch globale Volumenveränderungen bei MH-Patienten, durchzuführen.

Neue Studien zeigten, dass eine globale zerebrale Atrophie bereits in frühen Erkrankungsstadien der MH-Patienten nachzuweisen ist (Kassubek et al., 2004a). Hier stellt sich nun die Frage, inwieweit die klinische Symptomatik mit der ubiquitär vorherrschenden Atrophie, oder eher zu regional eingrenzbaeren atrophischen Veränderungen korreliert ist.

Um dieser Fragestellung nachzugehen, dem Nachweis regionaler Atrophie, sowie der Korrelation dieser mit klinischen Symptomen, wählten wir kognitive Funktionsbereiche als klinischen Parameter aus. Innerhalb früher Krankheitsstadien des MH zeigten sich, wie bereits oben beschrieben, deutliche Einbußen in kognitiven Bereichen, insbesondere der Exekutivfunktionen. Eine Quantifizierung dieser exekutiven Funktionen wurde durch etablierte neuropsychologische Testverfahren möglich (wie z.B. Turm von Hanoi, Wisconsin Card Sorting Test sowie dem Farbe-Wort-Interferenztest nach Stroop), welche spezifisch zur Einordnung dieser Fähigkeiten dienen (Goel und Grafman, 1995).

Anatomisch wurden diese Defizite bislang meist einer Veränderung frontaler Kortexareale zugeschrieben (Ho et al., 2003), was schwierig mit der Tatsache zu vereinbaren ist, dass in der Frühphase der Erkrankung v.a. eine regional betonte striatale Atrophie nachweisbar ist. Unsere Studie stellte sich nun mittels voxelbasierten morphometrischen Analysen in Kombination mit klinisch erhobenen Parametern der

Frage, ob und wie ausgeprägt mögliche Zusammenhänge zwischen exekutiven Dysfunktionen und spezifisch lokalisierbaren Atrophien darzustellen sind. Als weiterer Schritt wird in spezifischen Subgruppen- und Statistical Parametric Mapping (SPM)-basierten Korrelationsanalysen versucht nachzuweisen, ob eine signifikante Korrelation zwischen diesen beiden Parametern zu finden ist.

2. Material und Methoden

2.1. Patienten

Eingeschlossen wurden alle diejenigen Patienten, welche im Zeitrahmen von August 2000 bis August 2003 in der Spezialambulanz für Chorea Huntington im Klinikum rechts der Isar, München, in Behandlung standen und sich bereit erklärten, an der Untersuchung teilzunehmen. Alle Patienten wurden ausführlich über die geplanten Untersuchungen informiert und über die genaue weitere Verwendung ihrer Daten aufgeklärt.

In die Untersuchungen wurden 25 Patienten mit genetisch gesicherter Chorea Huntington eingeschlossen. Die Geschlechter verteilten sich auf 13 männliche sowie 12 weibliche Patienten. Alle folgenden Angaben stellen den arithmetischen Mittelwert \pm die Standardabweichung dar.

Das Durchschnittsalter betrug 43,8 (7,7) Jahre. Der mittlere Krankheitsbeginn war im Alter von 37,3 (7,5) Jahren und wurde definiert als Zeitpunkt des ersten Auftretens klinisch eindrücklicher motorischer Symptome. Alle Patienten befanden sich in einem frühen Krankheitsstadium, Stadium I-II nach der Klassifikation nach Shoulson (Shoulson und Fahn, 1979), die mittlere Krankheitsdauer betrug 4,7(3,5) Jahre, definiert als Zeitpunkt des Einsetzens der ersten motorischen Symptome. Dieser klinische Wert wurde durch Angaben der Patienten sowie ihrer Angehörigen bestimmt. Die durchschnittliche Anzahl der CAG-Repeats betrug 44,14 (2,49), in der Unified Huntington Disease Rating Scale (UHDRS) betrug der durchschnittlich erreichte Wert im motorischen Teil 15,7 (13,3) (**siehe Tabelle 1, S.20**).

Um Vergleichswerte der 3D-Datensätze erheben zu können, wurde ein Normkollektiv, bestehend aus 25 Personen (Durchschnittsalter 42,9 (9,8), 12 weiblich, 13 männlich) erhoben. Diese zeigten in ihrer Anamnese keinerlei Hinweise auf eine Erkrankung des zentralen Nervensystems, ebenso waren sie zum Zeitpunkt der Untersuchung frei von neurologischen und psychiatrischen Symptomen.

Tabelle 1

	MH - Patienten
n	25
Alter (Jahre)¹	43,8 (7,7)
KD (Jahre)¹	4,7 (3,5)
UHDRS motor¹	15,7 (13,3)
CAG-Repeats¹	44,1 (2,5)

¹Mittelwert (SD) , KD: Krankheitsdauer
UHDRS motor: Unified Huntington's Disease Rating Scale, motorischer Teil
CAG: Cytosin-Adenin-Guanin; MH: Morbus Huntington

2.2. Neuropsychologische Testverfahren

Alle Patienten wurden in einem engen zeitlichen Zusammenhang zur Kernspintomographie einer neuropsychologischen Testbatterie unterzogen. Diese beinhaltete verschiedene Tests, welche sich im Besonderen mit Beeinträchtigungen der Exekutivfunktionen befassen.

Diese sind definiert als komplexe kognitive Prozesse, welche immer dann ins Spiel kommen, wenn es um das Planen von Handlungen oder das Verfolgen von Zielen und Absichten über mehrere einzelne Schritte geht (Lezak, 1995). Dysfunktionen innerhalb der Exekutivfunktionen werden oft als eines der ersten kennzeichnenden psychopathologischen Verhaltensmuster im Rahmen der Huntingtonschen Erkrankung aufgeführt (Hahn-Barma et al., 1998). Dies stützt auch die Beobachtung, dass bereits in frühen Erkrankungsstadien Fähigkeiten wie z.B. das Planen und Organisieren des alltäglichen Lebens fehlen sowie Defizite der kognitiven Flexibilität beobachtet werden können (Brandt et al., 1995). Um diese Defizite quantitativ erfassen zu können, existiert eine Reihe neuropsychologischer Testverfahren, welche explizit diese Strukturen beleuchten sollen. Im Einzelnen wurden folgende Tests durchgeführt:

Turm von Hanoi

Der Turm von Hanoi (TvH) wurde als prozessorientiertes Problemlöseverfahren konzipiert. Es handelt sich hierbei um eine Aufgabe, welche eine Umsetzung gedanklicher Schritte in sichtbare Handlungssequenzen provoziert; sie zwingt den Probanden bei dem Bestreben, ein Ziel zu erreichen, Zwischenschritte miteinzuplanen und vorausschauend zu agieren. Eine extern vorgegebene Aufgabe muss durch

eigenständig konzipierte Lösungswege erfüllt werden (Shallice, 1982). Vor allem zur Erfassung planerischer Fähigkeiten sowie dem systematischen Herangehen an gestellte Anforderungen, einschließlich dem Erarbeiten von Lösungskonzepten, stellt er ein weit verbreitetes Instrument in der klinischen angewandten Neuropsychologie dar. Da sowohl Ausgangs- als auch Zielzustand in der räumlichen Anordnung von Scheiben oder Kugeln bestehen, wirken sich v.a. Störungen des Arbeitsgedächtnisses für räumliche Informationen leistungsmindernd aus (Lezak, 1995).

Goel et al. zeigten bereits in Untersuchungen 1995, dass z.B. Patienten mit Läsionen im präfrontalen Kortex ein deutlich geringeres Leistungsniveau im TvH als gesunde Kontrollen aufweisen (Goel und Grafman, 1995).

Durchführung des TvH

Der Turm von Hanoi besteht aus einem Holzbrett, auf welchem drei gleich lange Stäbe angebracht sind. Auf dem linken Stab befindet sich ein „Turm“ bestehend aus mehreren Scheiben verschiedenen Durchmessers, welche von unten nach oben an Größe abnehmen. Die zu lösende Aufgabe besteht nun darin, diese Konstellation mit der geringstmöglichen Zugzahl von Stab 1 zu Stab 3 zu transferieren, wobei niemals eine größere Scheibe auf eine kleinere gelegt werden und jeweils immer nur eine Scheibe bewegt werden darf.

In der hier vorliegenden Untersuchung wurden Versionen mit 3-4 Scheiben verschiedener Größe angewandt. Jede Version bestand aus 7 Durchgängen, 2 Versuche mit 3 Scheiben und 5 Versuche mit der 4-Scheiben-Version. Zur Komplettierung der letzten 2 Versuche war eine minimale Zugzahl von 30 notwendig. Ausgewertet wurde die Differenz zur optimalen Zugzahl, sowie die benötigte Dauer,

um die Aufgabe zu lösen. Die benötigte Anzahl an Zügen in Versuch 6 und 7 mit der 4-Scheiben-Version wurde dann für weitere statistische Berechnungen verwendet. Anhand klinikintern erhaltener Normwerte wurde ein Cut Off bei 55 oder mehr Zügen angesetzt. Bei absehbarer Unlösbarkeit der Aufgabe für die Patienten bzw. bei mehr als 55 notwendigen Zügen wurde die Untersuchung abgebrochen und als nicht gelöst definiert. Als nächster Schritt erfolgte eine Kategorisierung des Patientenkollektivs aufgrund der Anzahl der notwendigen Züge in drei Gruppen. Anhand klinikintern erhobener Daten anderer Patientenkollektive ergaben sich Vergleichswerte, welche die Eingruppierung unseres Kollektivs in die verschiedenen Leistungsstärken ermöglichte. Somit erfolgte eine Gruppenzuordnung, um weitere statistische Berechnungen durchführen zu können.

Cut off für die jeweilige Gruppenzugehörigkeit wurde für Gruppe 3 (neun Personen) bei einer Zuganzahl von über 55 Zügen bzw. einem vorzeitigen Abbruch der zu lösenden Aufgabe angesetzt. Definitionsgemäß entsprach dies den Patienten mit dem schlechtesten, d.h. einem deutlich pathologischen Leistungsniveau innerhalb dieser Untersuchung. Gruppe 2, gleichbedeutend mit einer mäßigen, bereits als pathologisch zu wertenden, Leistung, setzte sich aus sechs Personen mit einer benötigten Zuganzahl von ≥ 38 -54 zusammen. Gruppe 1, welche aus zehn Personen bestand, beinhaltete Patienten mit einer guten Leistung im Turm von Hanoi (entsprechend einer maximal benötigten Zuganzahl von < 38).

Modifizierter Wisconsin Card Sorting Test (mWCST)

Ziel dieses Untersuchungsverfahrens ist der Versuch einer objektiven und quantifizierbaren Messung abstrakten Denkens sowie der flexiblen Erstellung und Anwendung von Konzepten. Verschiedene exekutive Funktionen wie die strategische Planung, das Erkennen und Befolgen von Rückmeldungen aus der Umgebung zur Änderung kognitiver Sets sowie abstrakte Denkfähigkeit können damit erfasst werden. In unserer Testbatterie wird eine modifizierte Version (modified Wisconsin Card Sorting Test), welche 1976 bereits von H.E Nelson eingeführt wurde, angewandt (Nelson, 1976). Ziel ist es, anhand verschieden farbiger Karten mit unterschiedlichen Symbolen, das geltende Sortierkriterium ohne Hilfe herauszufinden sowie einen Wechsel der Sortierregeln eigenständig zu erkennen und umzusetzen. Schwerpunkte dieses Testverfahrens liegen somit in der Erfassung und Bewertung einer kognitiven Konzeptbildung sowie der mentalen Flexibilität der untersuchten Probanden .

Versuchsdurchführung des mWCST

Das Testmaterial der Kartenversion besteht aus vier Stimulus- und 48 Testkarten. Die auf den Karten abgebildeten Symbole unterscheiden sich in Form (Dreieck, Kreuz, Kreis, Stern), Farbe (rot, blau, gelb, grün) und Anzahl (1, 2, 3, 4). Aufgabe des Probanden ist es, die Testkarten nach einem der drei Kriterien den Stimuluskarten zuzuordnen. Nach welcher der möglichen Kategorien -Farbe, Form oder Anzahl- die Zuordnung erfolgen soll, muss initial durch Versuch und Irrtum erlernt werden. Der Teilnehmer erhält nach jeder Zuordnung eine positive oder negative Rückmeldung durch den Versuchsleiter und muss dadurch das notwendige Sortierkriterium

eigenständig erkennen und im weiteren Verlauf umsetzen. Das Zuordnungsprinzip ändert sich mehrfach im Versuchsablauf, wobei der Untersuchte flexibel auf die jeweils geänderten Rahmenbedingungen eingehen sollte.

Die erste Kategorie wird vom Probanden unwissentlich selbst durch die erste Zuordnung gewählt; sie ist also stets richtig. Nach sechs aufeinanderfolgenden richtigen Zuordnungen (Farbe, Form oder Anzahl) kündigte der Versuchsleiter jeweils einen Wechsel der als nächstes zu legenden Kategorie an. Der Test ist beendet wenn alle 48 Karten ausgegeben wurden (Nelson, 1976). Für unsere weiteren statistischen Berechnungen wurde die Gesamtfehleranzahl im Versuchsablauf herangezogen. Durch das Existieren standardisierter Normen für Kinder, Heranwachsende und Erwachsene von 6 bis 89 Jahren ($n=899$), aufgeschlüsselt in unterschiedlichste Kategorien (Alter, Geschlecht, Ausbildungsdauer), konnten diese Rohwerte in Prozentränge und T-Werte transformiert werden. Anhand dieser Normwerte erfolgte die Angabe eines diesbezüglich gültigen T-Wertes sowie der Prozentränge für unser untersuchtes Kollektiv. Als nächster Schritt wurde für die weiteren Berechnungen ebenfalls eine Einteilung in drei Gruppen anhand der Leistungsstärke, gemessen an der Gesamtfehleranzahl, durchgeführt. Somit ergaben sich drei Gruppen, aufgesplittet in Patienten mit guten (Gesamtfehleranzahl < 5 ; $n=7$), bereits pathologischen, deutlich unterdurchschnittlichen (Gesamtfehleranzahl 5-26; $n=11$) und schlechten Leistungen (Gesamtfehleranzahl >26 ; $n=7$).

Mit diesen Untergruppen wurden dann weitere statistische Berechnungen durchgeführt. Bereits in 1976 durchgeführten Untersuchungen erkannte Nelson, dass Beeinträchtigungen des Frontallappens eine erhöhte Anzahl der Gesamtfehler sowie eine geringere Anzahl an gebildeten Kategorien zur Folge hatten (Nelson, 1976).

Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT) nach Stroop

Ein weiterer angewandter Test zur Prüfung spezieller Aspekte der selektiven Aufmerksamkeit stellte der Farbe-Wort-Interferenztest nach Stroop dar.

Die deutsche Testversion besteht aus neun Tafeln mit drei zu erfüllenden Bedingungen (Bäumler, 1985):

1. Eine Liste aus Farbnamen, gedruckt in Schwarz, Ziel ist es diese jeweils möglichst rasch vorzulesen (Bedingung 1, Erfassung der Lesegeschwindigkeit).
2. Testtafeln mit farbigen Rechtecken (rot, grün, blau, gelb), diese Farben gilt es möglichst rasch zu benennen (Bedingung 2, Nominationsgeschwindigkeit).
3. Ein Interferenz-Teil, d.h. Farbnamen, welche jedoch in einer zu dem Farbnamen inkongruenten Farbe gedruckt sind. Hier muss der zu Untersuchende die Druckfarbe benennen, nicht das Farbwort lesen (Bedingung 3, Reizunterdrückung).

So können verschiedene kognitive Leistungsfunktionen, die Lesegeschwindigkeit, Benennungsgeschwindigkeit (Nomination), der konzentrierte Widerstand gegenüber dominierenden Reaktionstendenzen (Interferenzneigung bzw. Selektivität) und die sensumotorische Aktionsgeschwindigkeit (entspricht der Grundgeschwindigkeit der Informationsverarbeitung), objektiv quantifiziert werden (Bäumler, 1985).

Insbesondere der Interferenzmessung, d.h. der Fähigkeit eine Handlungstendenz gegen andere konkurrierende Reiztendenzen erfolgreich abzuschirmen, wird besondere Bedeutung zugemessen (Bedingung 3). So ist zum Beispiel das Farbwort „Rot“ in grüner Farbe gedruckt und die Aufgabe des Patienten besteht darin, die Schriftfarbe zu benennen und nicht das Wort zu lesen. Hierbei müssen handlungsrelevante Informationen herausgefiltert und irrelevante Informationen

zurückgewiesen werden. Damit dient der Stroop-Interferenz-Test als Maß für die selektive Aufmerksamkeit, die kognitive Strukturierung und Organisation sowie die Trennfähigkeit innerhalb konkurrierender Reizangebote. Die Probanden mussten jeweils die 3 Bedingungen in der für sie schnellstmöglichen Zeit erfüllen. Für weiterführende statistische Berechnungen wurde die mittlere Bearbeitungszeit der 3. Bedingung (in Sekunden), transformiert in altersangeglichene T-Werte gemäß standardisierter Normierungen, ausgewählt. Die T-Werte entsprechen einer standardisierten vorhandenen Normierung anhand der Gaußschen Kurve und ermöglichen somit eine Zuordnung in Bereiche von ≤ 40 (entsprechend pathologischen Leistungen in den jeweiligen Tests) sowie ≥ 40 (gleichbedeutend mit durchschnittlichen bis überdurchschnittlichen erzielten Leistungen).

Für den Interferenzteil des FWIT wurde eine Einteilung der Probanden in zwei Gruppen vorgenommen:

Die Gruppenstärke der ersten Gruppe (entsprechend einer durchschnittlichen/normalen Leistung) setzte sich aus 14 Personen zusammen, Gruppe 2 (beinhaltend Personen mit pathologischen Leistungen) bestand aus 11 Personen.

Alle im Vorangehenden beschriebenen Tests wurden in einem ca. zweistündigen Versuchsdurchgang durch einen erfahrenen klinischen Neuropsychologen (Abteilung Neuropsychologie, Klinikum Rechts der Isar der Technischen Universität München) durchgeführt.

Wie bereits im vorhergehenden Abschnitt beschrieben, erfolgte für die einzelnen Untersuchungsergebnisse eine Gruppierung des Patientenkollektivs anhand der erreichten Testergebnisse. Durch diese Maßnahme konnten bei unserem nicht

normalverteilten Datenpool weitere statistische Berechnungen durchgeführt werden. Auch aufgrund der Tatsache, dass viele der Patienten nicht in der Lage waren, den Test zu Ende zu bringen, musste eine Einteilung in Kategorien erfolgen, um somit eine statistische Aussage daraus ziehen zu können.

2.3. Voxelbasierte Morphometrie (VBM)

2.3.1. Allgemein

In Ergänzung zur funktionellen Bildgebung im eigentlichen Sinne haben neue Methoden bei der Auswertung struktureller MR- Datensätze zu immer diffizileren Untersuchungsmöglichkeiten in den Neurowissenschaften geführt. Unter Ausnutzung der hohen räumlichen Auflösung von dreidimensional erhobenen MR-Datensätzen bietet insbesondere das Analyseverfahren der voxelbasierten Morphometrie (VBM) Möglichkeiten zur Erfassung subtiler regionaler Veränderungen innerhalb intrazerebraler Strukturen. Mit Hilfe dieser Analysetechnik können umfassende Erkenntnisse über regionale Verteilungsmuster zerebraler Prozesse bei unterschiedlichen Erkrankungen des Gehirns/ZNS gefunden werden. Morphometrische Untersuchungen mittels VBM ermöglichen eine systematische Erfassung regionenspezifischer Volumenveränderungen und erlauben, insbesondere in Kombination mit jeweils spezifischen Subgruppenanalysen oder Kovarianzanalysen (s.o.), unterschiedliche Fragestellungen im Hinblick möglicher pathophysiologischer Zusammenhänge verschiedener Krankheitsbilder zu bearbeiten. Erstmals wurde VBM 1995 bei Schizophrenie-Patienten angewandt. (Wright et al., 1995). Auch andere Erkrankungen wie z. B. unterschiedliche Demenzformen wurden mittels VBM

untersucht. In der Demenz vom Alzheimer-Typ konnten bereits bei frühen, klinisch leicht betroffenen Patienten regionale Volumenveränderungen innerhalb des Hippocampus und der Amygdala beidseits nachgewiesen werden. Dies kann als mögliche Hilfestellung in der Frühdiagnose der Alzheimerdemenz angewandt werden und für die weitere Therapieplanung von großem Nutzen sein (Frisoni et al., 2002). Auch andere Bereiche der Neurologie, z.B. die Epilepsieforschung, machte sich die VBM zur Detektion und Analyse zerebraler Strukturveränderungen innerhalb verschiedener Epilepsiesyndrome zunutze (Woermann et al., 1999).

Zusammenfassend lässt sich ein breites Spektrum verschiedener Erkrankungsbilder sowie unterschiedlicher Fragestellungen aufzählen, bei welchen VBM erfolgreich neue Erkenntnisse erbrachte bzw. ein Hilfsmittel war, um wissenschaftliche Fragestellungen im Hinblick auf die Gültigkeit aufgestellter Hypothesen zu überprüfen. Untersucherunabhängig können Querschnittsuntersuchungen verschiedener Vergleichskollektive durchgeführt werden. Separat für jedes kleinste Volumenelement (Voxel) werden räumliche Vergleiche normalisierter Gehirne untereinander möglich. Durch die Anwendung automatischer Bearbeitungsschritte sowie die Durchführung standardisierter parametrischer Statistiken bietet VBM die Möglichkeit, eine objektive Darstellung regionaler Volumenunterschiede im Gruppenvergleich zu erbringen. Diese Darstellung ermöglicht, in Kombination mit statistischen Analysen, Zusammenhänge zwischen morphologischen Veränderungen und ausgewählten Vergleichsparametern, zum Beispiel funktionellen Einschränkungen im Sinne kognitiver Defizite, herauszuarbeiten.

2.3.2. Datenverarbeitung

Datenakquisition:

Hochauflösende dreidimensionale cMRT-Daten wurden auf einem 1,5 Tesla-Scanner mit einer standardisierten quadratischen Kopfspule (Siemens, Erlangen) erhoben.

Diese dreidimensionalen Datensätze bestanden aus T1-gewichteten MP-RAGE-

Volumensequenzen (magnetization-prepared rapid-acquisition gradient echo

sequenzen) bestehend aus 160-180 sagittalen Schichten mit folgenden Parametern:

Wiederholungszeit (repetition time) 9,7 ms; Echozeit (echo time) 3,93 ms;

Auslenkwinkel (flip angle) 15°; Matrix 256x256 mm²; Bildfeld (field of view) 150 mm.

Datenverarbeitung:

Die weitere Auswertung erfolgte mit der Software „Statistical parametric Mapping“

(SPM 99, Wellcome Department of Imaging Neuroscience Group, London, UK,)

(Friston et al. 1995). SPM steht in all seinen Versionen, auch der hier angewandten

Version SPM99, kostenfrei unter <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm> zur klinisch-neurowissenschaftlichen Nutzung zur Verfügung.

Richtlinien für den Ablauf der voxelweise Datenanalyse bieten zunächst die von

Ashburner und Friston, danach die von Good et al. aufgestellten Richtlinien (Ashburner et al., 2000; Ashburner und Friston, 2001; Good et al., 2001).

Zusammenfassend erfolgte die Bearbeitung in drei Schritten, beginnend mit einer

räumlichen Normalisierung aller Daten. Zunächst wurde eine Extraktion durchgeführt,

um somit diejenigen Volumeneinheiten, welche außerhalb des Gehirns lokalisiert sind

und somit kein Gehirngewebe darstellen, abzutrennen. Aufgrund interindividueller Variabilitäten hinsichtlich der Größe und Form der untersuchten Gehirne ist es dann notwendig, diese Differenzen durch eine räumliche Normalisierung zu verkleinern. Bei diesem Vorgang der Normalisierung werden die Aufnahmen so bearbeitet, bis eine weitgehende Übereinstimmung mit einem Standard-Gehirn erzielt wird. Zu beachten ist, dass lediglich ein Ausgleich grob abweichender Differenzen zum Standardgehirn erfolgen soll. Feine Strukturunterschiede (z.B. der Gyrierung o.ä.) werden nicht verändert, um weiterhin Unterschiede zwischen den erhobenen Daten herausarbeiten zu können. Diese Korrektur erfolgte nach Ashburner und Friston global für die gesamten intracerebralen Strukturen unter Zuhilfenahme sowohl affiner (linearer) Transformation als auch nicht linearer Verformungsalgorithmen (Ashburner und Friston, 2000; Good et al., 2001). Hierfür diente früher meist das Standardgehirn nach Talairach und Tournoux als Referenzvorlage (Talairach, 1988). In letzter Zeit, und auch in der vorliegenden Studie, erfolgte jedoch zunehmend eine Umorientierung auf das Standardgehirn des Montreal Neurological Institute (MNI). Dieses wird vom International Consortium of Brain Mapping (ICBM) als internationaler Standard anerkannt und liegt in seiner aktuellen Form ICBM 152 (eine Mittelung aus 152 Gehirnen Gesunder) auch SPM zugrunde. Auch eine Umrechnung der MNI und Talairach Koordinaten ineinander unter Gebrauch hierfür passender Algorithmen ist möglich. Durch die Normalisierung können interindividuelle Unterschiede in den verschiedenen anatomischen Variabilitäten der Gehirne untereinander ausgeglichen werden, um sie miteinander vergleichbar zu machen.

Im nächsten Schritt erfolgt eine automatisch durchgeführte Segmentierung der normalisierten Datensätze in drei Kompartimente: graue Substanz, weiße Substanz sowie Liquorraum. Die Segmentierung erfolgt durch lokale schwellenwertbasierte

Verfahren in Kombination mit *a priori*-Informationen über die Verteilung von grauer und weißer Substanz sowie Liquorraum. Als Resultat der Segmentierung ergeben sich nun Wahrscheinlichkeitskarten, welche für jeden Bildpunkt die Wahrscheinlichkeit angeben, einer bestimmten Gewebeklasse anzugehören.

Als dritter Schritt erfolgt nun eine Glättung (Smoothing) der registrierten Wahrscheinlichkeitskarten für graue oder weiße Substanz unter Zuhilfenahme eines Gaußfilters: $6 \times 6 \times 6 \text{ mm}^3$ in der vorliegenden Studie. Die verwendete Filtergröße sollte mit der Größe der erwarteten regionalen Unterschiede der grauen Substanz der beiden Gruppen, Patienten und Kontrollkollektiv, vergleichbar sein (Good et al., 2002); nach einem Vergleich der gemittelten Daten beider Gruppen zeigte sich diese relativ kleine Filtergröße als geeignet (Kassubek et al., 2004c). Durch die Glättung werden normalverteilte Daten erzeugt, die nun den Gebrauch parametrischer Statistiken ermöglichen. Nach Abschluss dieses Vorgangs repräsentiert jedes Voxel nun die durchschnittliche Menge an grauer (oder weißer) Substanz in der ihn umgebenden Region und die Größe der durch die Filterweite der vorher erfolgten Glättung.

Als nächster Schritt erfolgte dann in einer parametrischen Gruppenanalyse ein Vergleich der Aufnahmen der MH Patienten mit denjenigen des gesunden Kontrollkollektivs (Zusammensetzung wie oben beschrieben) im Hinblick auf resultierende Dichtezu- oder -abnahmen der grauen Substanz für jedes einzelne Voxel. Wichtig ist, in der Wahl der zu Vergleichsanalysen herangezogenen Normkollektive, auf eine größtmögliche Homogenität innerhalb der Probanden zu achten. Insbesondere bezüglich des Altersdurchschnittes sollte die Differenz im Vergleich zum Patientenkollektiv so gering als möglich gehalten werden, da zahlreiche Untersuchungen bereits nachweisbare Volumenveränderungen im Rahmen des physiologischen Alterungsprozesses nachgewiesen haben, welche sich negativ auf

mögliche Berechnungen auswirken können (Good et al., 2001). Die aus der parametrischen Analyse resultierenden parametrischen Gehirnkarten wurden in eine Normalverteilung transformiert, der Schwellenwert lag, nach Korrektur für multiple Vergleiche, bei einem p-Wert von 0,05 und einer Voxel-Cluster-Größe von 40. Die so erhaltenen Koordinaten der Zentren der einzelnen Gruppen signifikanter Voxel (engl. Cluster) innerhalb des MNI-Koordinatensystems wurden unter Benutzung des hierfür geeigneten Algorithmus in die dreidimensionalen Werte des Talairach und Tournoux-Koordinatensystems umgewandelt.

(siehe auch: <http://www.mrc-cbu.cam.ac.uk/Imaging/mnispac.html>)

Nach diesem voxelbasierten Vergleich der grauen Substanz erfolgte dies in gleicher Weise für die weiße Substanz. Durch diese Berechnungen werden nun Geweberegionen mit unterschiedlicher Dichte an grauer (oder weißer) Substanz identifiziert und können als statistische parametrische Karte des Gehirns dargestellt werden. Dadurch lassen sich nun Aussagen über Volumenalterationen der einzelnen Gewebeklassen treffen. Mittels der VBM-Technik können so bereits geringe Differenzen dargestellt werden.

Um klinische Parameter in Zusammenhang mit der beobachteten zerebralen Atrophie zu setzen, wurden zusätzlich SPM-basierte Korrelationsanalysen verwendet. Ziel sollte eine Darstellung des Zusammenhanges zwischen zerebraler Atrophie und exekutiven Funktionen sein. Hierfür wurden weitere Korrelationsanalysen unter Einbeziehung der neuropsychologischen Tests durchgeführt. Zwei unterschiedliche Vorgehensweisen wurden angewandt:

Zum einen erfolgte eine Unterteilung der Patienten in Untergruppen, in Abhängigkeit der erreichten Resultate innerhalb der neuropsychologischen Testverfahren (hierfür gültige Einschlusskriterien wie bereits im vorherigen Abschnitt ausführlich

beschrieben). Die erhaltenen MRT-Daten der Patienten dieser Subgruppen wurden mit denjenigen einer jeweils bezüglich des Alters und Geschlecht vergleichbaren Subkontrollgruppe, welche ebenfalls der gleichen VBM-basierten Auswertung unterzogen wurde, verglichen. Eine ausführliche Aufschlüsselung des durchschnittlichen Alters, der Mittelwerte der CAG-Repeats, der durchschnittlichen Krankheitsdauer sowie der Ergebnisse des motorischen Teils der UHDRS findet sich in Tabelle 1 (Seite 20). Als ergänzendes Vorgehen erfolgte eine Korrelationsanalyse der gesamten Patientengruppe unter Anwendung der „Statistical Package for Social Sciences Software“ (SPSS Version 11,5, Chicago, Illinois, USA). Die Korrelationen wurden zwischen den einzelnen Subgruppen (gebildet jeweils in Abhängigkeit der Resultate in den einzelnen neuropsychologischen Testverfahren) und den Dichtewerten der grauen Substanz in spezifischen „Regions of Interest“ (ROIs) durchgeführt. Diese manuell markierten Regionen spiegelten diejenigen Areale mit höchsten Signifikanzwerten (Z-Score) der Dichteunterschiede (lokale Maxima) zwischen den Vergleichsgruppen innerhalb den VBM-Ergebnissen wieder.

Bestimmung der „brain parenchymal fraction“ (BPF)

Zusätzlich wurde eine relative Analyse des Gesamtvolumens des Gehirns (graue und weiße Substanz) durchgeführt. Hierfür wurde die „brain parenchymal fraction“ (BPF) aller 3D-Datensätze (sowohl der MH-Patienten als auch der Kontrollen) berechnet.

Diese definiert sich als das Verhältnis des Hirnparenchymvolumens im Vergleich zum gesamten intrakraniellen Volumen. Dadurch erhält man einen biologischen Marker globaler cerebraler Atrophie. Die Bestimmung der BPF-Werte erfolgte gemäß einem 2003 von Kassubek et al. beschriebenen automatisierten Protokoll (Kassubek et al.,

2003; Kassubek et al., 2004a). Zusätzlich erfolgte eine weitere Analyse des Gesamtvolumens der grauen und weißen Substanz, jeweils aufgeschlüsselt in das Verhältnis der grauen Substanz zum gesamten intrakraniellen Volumen, entsprechend erfolgte dies auch für die weiße Substanz. Die so erhaltenen Werte wurden jeweils mit denen der Kontrollgruppe verglichen und statistischen Berechnungen unter Anwendung des Mann Whitney U Testes unterzogen ($p < 0,05$).

2.4. Statistik

2.4.1. Angewandte Verfahren

Die durchgeführten Korrelationsanalysen wurden mit der SPSS Software (Version 11.5, Chicago, Illinois; USA) durchgeführt. Im vorhergehenden Abschnitt wurde dies für die Bildgebung bereits ausführlich dargestellt. Die neuropsychologisch erhobenen Daten wurden ebenfalls einer statistischen Auswertung unterzogen. Dabei wurden nichtparametrische Analysen mit Bestimmung des Spearman's Rho Korrelationskoeffizienten angewandt. Hierfür mussten anhand der erhaltenen Testergebnisse, wie vorausgegangen bereits im einzelnen dargestellt, Gruppen zusammengestellt werden, um bei einem nicht normalverteilten Kollektiv Korrelationsanalysen durchführen zu können. Bei nicht normalverteilten Daten innerhalb der neuropsychologisch erhobenen Testergebnisse wurden diese Berechnung mittels einer ordinal verteilten Datenmenge erhoben. Somit konnten dann die mit VBM erhobenen Datensätze, ebenfalls aufgesplittet in Abhängigkeit der erhaltenen Testergebnisse, verglichen werden.

3. Ergebnisse

3.1. VBM-Ergebnisse

Im Vergleich der Huntington-Patienten und der Kontrollgruppe mittels VBM fanden sich signifikante Dichteminderungen der grauen Substanz (Schwelle $p < 0,05$, korrigiert für multiple Vergleiche).

Diejenigen Regionen mit den höchsten Z-Werten, welche die am stärksten nachweisbaren intrazerebralen Veränderungen kennzeichnen, fanden sich bilateral im Striatum. Diese annähernd symmetrischen Veränderungen zeigten eine Ausdehnung über die nahezu komplette anatomische Region des Nucleus caudatus (einschließlich Kopf, Körper und Schwanz) sowie das Putamen. Innerhalb des Striatums zeigten sich im Nucleus caudatus die höchsten Z-Werte, mit einem globalen Maximum im linken Korpus (Talairach Koordinaten $x=11, y=4, z=11$) (**Tabelle 2, Abbildung 1**).

Lediglich wenige extrastriatale Areale zeigten signifikante Dichteminderungen der grauen Substanz; diese waren innerhalb der Area subcallosa im mediofrontalen Cortex linksseitig (Brodmann Area 25), sowie dem Hypothalamus lokalisiert (**Tabelle 2, Abbildung 1**). Unter Verwendung einer höheren Signifikanzschwelle von $p < 0,001$ (ohne Korrektur für multiple Vergleiche) fanden sich keine generellen Änderungen des Verteilungsmusters, sondern es zeigte sich innerhalb der Cluster eine größere Ausdehnung, die Verteilung beschränkte sich jedoch weiterhin auf die oben beschriebenen Areale, zusätzliche anatomische Strukturen stellten sich nicht signifikant dar. Areale mit signifikanter Zunahme der Dichte innerhalb der grauen Substanz konnten nicht beobachtet werden. Im Hinblick auf Veränderungen der weißen Substanz konnten jedoch signifikante Cluster ($p < 0,05$, korrigiert)

gleichbedeutend mit einer Volumenabnahme folgender subkortikaler Regionen dargestellt werden:

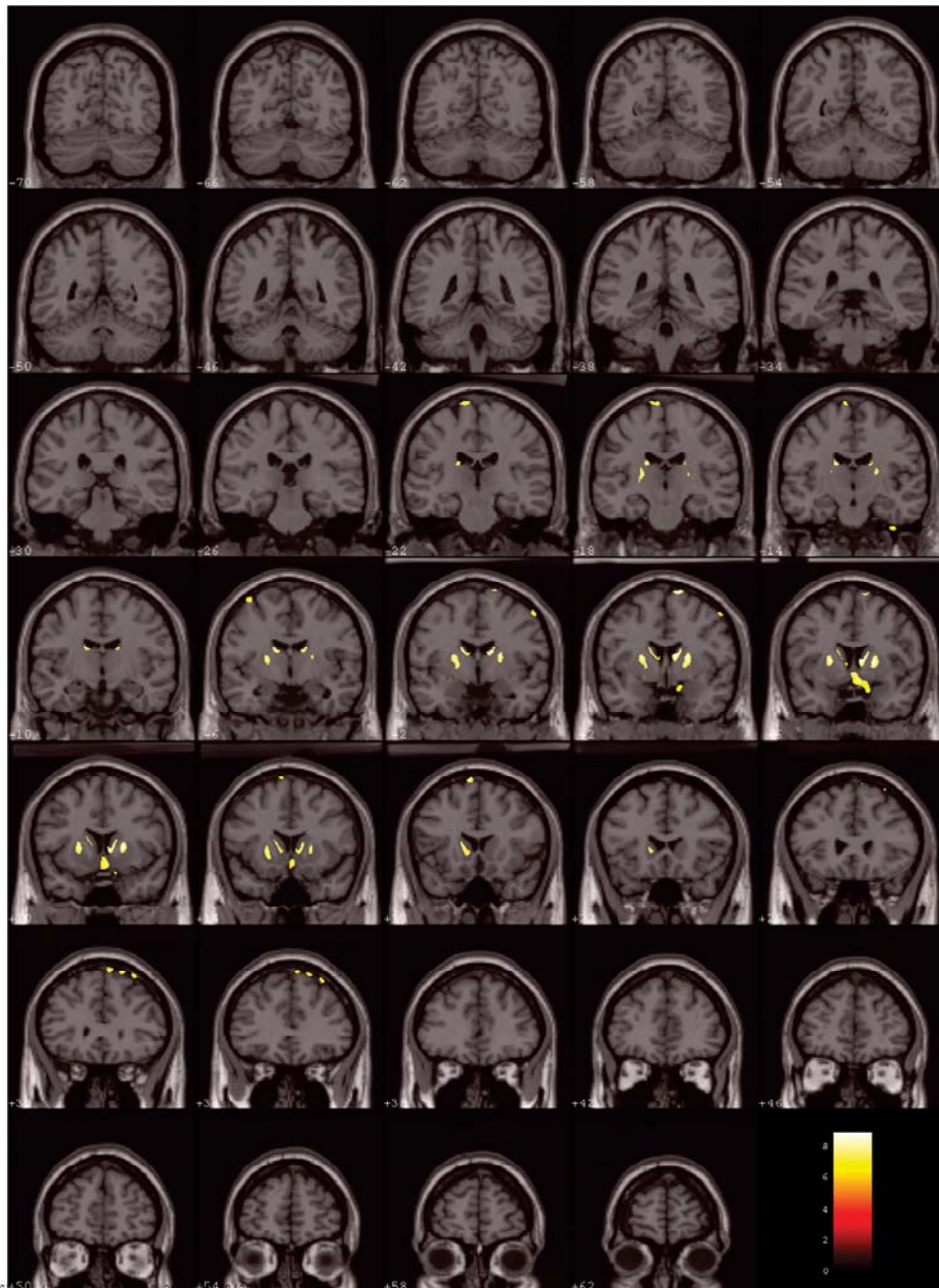
Innerhalb der weißen Substanz lokalisierte, benachbart zu Anteilen des rechtshemisphäriell lokalisierten Striatums (Talairach Koordinaten= -7, y= 6, z= 2, Voxelanzahl innerhalb des Clusters 567), rechts lokalisierter lateraler Ponsanteil sowie im Pedunculus cerebelli (x= -17, y= -29, z= -21, 1668 Voxel), subkortikale Anteile der linkshemisphäriellen anterioren Inselregion (x= 35, y= 9, z= -6, 257 Voxel), sowie innerhalb der weißen Substanz benachbart zu Teilen des rechten Hypothalamus (x= -5, y= -5, z= 9, 172 Voxel).(**Abbildung 3**)

Abbildungen 1 und 2 zeigen einen Vergleich der grauen Substanz der 25 untersuchten MH-Patienten im Vergleich zum altersgemittelten Kontrollkollektiv (n=25) unter Anwendung voxelbasierter Morphometrie. (p<0,05, korrigiert)

Abbildung 3 zeigt die VBM-Analyse der weißen Substanz der MH-Patienten, ebenfalls im Vergleich zum altersgemittelten Kontrollkollektiv (n=25), signifikante Ergebnisse auf das glass-brain projiziert. (p<0,05, korrigiert)

Tabelle 2 zeigt eine genaue Darstellung der Ergebnisse der Gruppenanalysen im Hinblick auf die anatomischen Regionen, die Talairach-Koordinaten der Zentren, die Z-Werte sowie die Voxelanzahl der signifikanten Cluster.

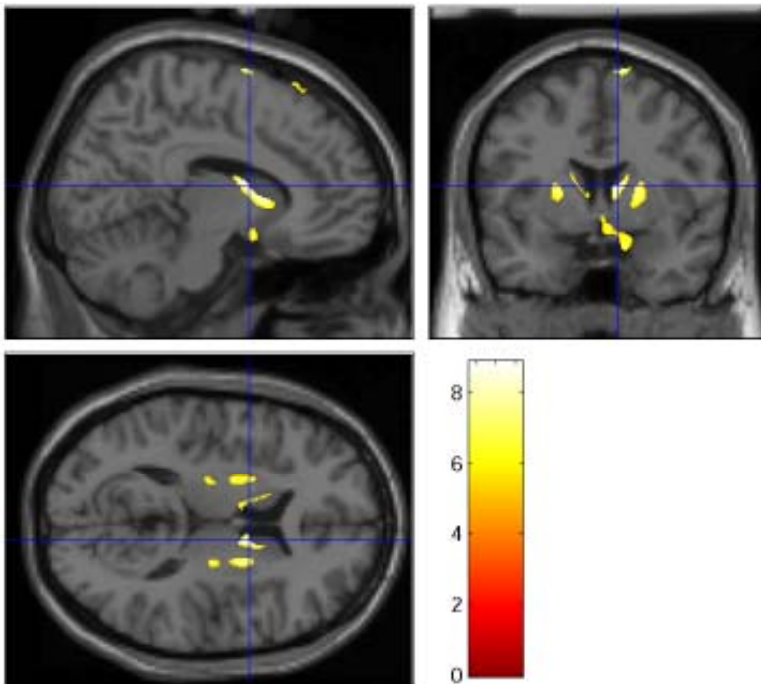
Abbildung 1: VBM-Analyse der grauen Substanz



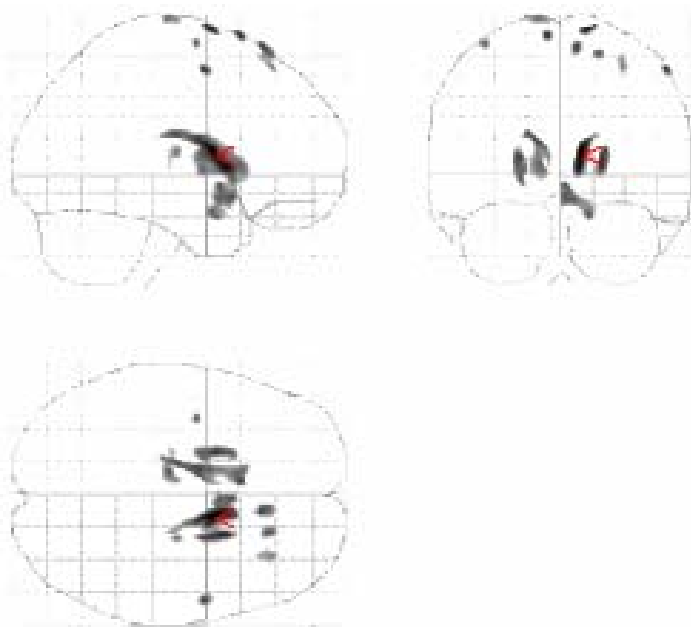
Die dargestellten Regionen zeigen eine signifikante Dichteminderung der grauen Substanz, koronare Schichten projiziert auf das Standardtemplate bezogen auf das gesamte Gehirn (stereotaktische Koordinaten $z = -70$ bis $z = +62$, Schichtdicke 4mm)
Z-Wert wird durch die Farbskala dargestellt

Abbildung 2: VBM-Analyse der grauen Substanz

A)

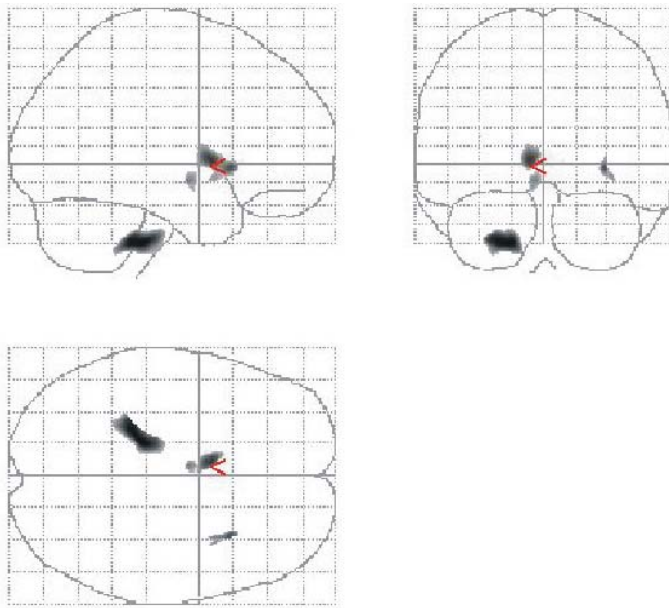


B)



A) Darstellung repräsentativer Schichten des globalen Maximums der Dichteminderung in sagittaler, koronarer und axialer Darstellung, projiziert auf das Standardtemplate; Z-Wert wird dargestellt durch die Farbskala

B) Überlagerung der Ergebnisse (alle signifikanten Cluster) auf das SPM glass-brain, globales Maximum markiert durch rote Pfeilspitzen

Abbildung 3: VBM-Analyse der weißen Substanz

VBM-Analyse der weißen Substanz, Vergleich der MH-Patienten ($n=25$) und einem altersgemittelten

Normkollektiv ($n=25$), Überlagerung der Ergebnisse auf das SPM glass-brain

Tabelle 2

Anatomische Regionen	Talairach Koordinaten (mm)				
	x	Y	z	Z-Wert	Voxel
Nucleus caudatus (Korpus), links	11	4	11	7,06	1015
Nucleus caudatus (Korpus), rechts	-13	-5	18	6,41	1034
Putamen, links	21	9	5	6,82	1006
Putamen, rechts	-21	5	8	6,47	1222
Frontallappen, Gyrus subcallosus	3	11	-11	6,28	1177

Signifikante Cluster des Vergleiches zwischen MH-Patienten und einem Kontrollkollektiv:
Anatomische Regionen, Talairach Koordinaten der Zentren der Voxel-Cluster, maximale Z-Werte,
sowie die Voxelanzahl (Schwellenwert bei $p < 0,05$, nach Korrektur für multiple Vergleiche)

Subgruppenanalysen

Wie im Methodikteil (Kapitel 2.2) bereits dargestellt, erfolgte eine Untergruppierung des Patientenkollektivs anhand ihrer neuropsychologischen Testergebnisse.

Die führte zu folgender Gruppeneinteilung:

Gruppe 1 bestand aus Patienten, die normale Testergebnisse aufwiesen, Gruppe 2 setzte sich aus Patienten mit leichtgradig pathologischen Testergebnissen zusammen und Gruppe 3 beinhaltete diejenigen Patienten mit deutlich pathologischen Testergebnissen. (Eine genaue Darstellung der einzelnen Gruppen, der Kriterien der Gruppenbildung sowie der Ergebnisse der neuropsychologischen Testverfahren findet sich in **Kapitel 2.2**, S.21 sowie in **Tabelle 5**, S.50.)

In die weiterführenden Auswertungen wurden jeweils nur die Gruppe 1 bzw. Gruppe 3 mit einbezogen, diejenigen Patienten mit leichtgradig pathologischen Testergebnissen, entsprechend Gruppe 2, wurden keiner weiterführenden Analyse unterzogen.

Im Turm von Hanoi-Test zeigten Patienten mit guten Testergebnissen (Gruppe 1) geringe, streng striatal lokalisierte Veränderungen, am deutlichsten im Korpus des Nucleus caudatus nachweisbar. Im Gegensatz dazu zeigte Gruppe 3 deutliche Signalveränderungen innerhalb des gesamten Striatums sowie ebenso bilateral insuläre Dichteminderungen ($x = -43, y = 5, z = 0$).

Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse des mWCST zeigten ähnliche Signaländerungen grauer Substanz. Patienten mit normalen Testergebnissen (Gruppe 1) zeigten lediglich geringgradige striatale Veränderungen, v.a. die anterioren Regionen des Nucleus caudatus wiesen keine Veränderungen auf. Dahingegen

zeigten schwer betroffene Patienten (Gruppe 3) deutliche Dichteminderungen innerhalb des Striatums sowie bilateral insulär, mit dorsaler Betonung ($x = -43$, $y = -5$, $z = 1$).

MH-Patienten mit normalen Testergebnissen (Gruppe 1) im FWIT-Test wiesen nur leichtgradige Veränderungen im Striatum, mit Betonung des Putamens, auf. Extrastriatale Areale zeigten keine wesentlichen Veränderungen. Dagegen zeigten Patienten mit schlechten Testergebnissen (entsprechend Gruppe 3) ausgedehnte Dichteminderungen innerhalb des kompletten Striatums und zusätzlich bilateral innerhalb insulären Strukturen mit einem Maximum im dorsalen kortikalen Anteil (Talairach Koordinaten des lokalen Maximums: $x = -42$, $y = -5$, $z = 1$).

Tabelle 3 liefert eine genaue Aufschlüsselung der Subgruppenanalysen.

Abbildung 3-5 zeigt eine SPM „glass-brain“ Darstellung der einzelnen Subgruppenanalysen.

Alle Resultate sind dargestellt mit einer Schwellenwertkorrektur von $p < 0,05$ (korrigiert für multiple Vergleiche). Zusammenfassend zeigen sich Areale mit verringerter Dichte der grauen Substanz bilateral im Striatum und im Hypothalamus, auffallend zeigten sich (insbesondere in den koronaren Schichten) eine bilaterale Dichteminderung insulär innerhalb aller drei Subgruppen (markiert durch rote Pfeile).

Zum Vergleich zeigt **Abbildung 6 A-C** eine Übersichtsdarstellung der VBM-Resultate des globalen Maximums leicht betroffener Patienten (Gruppe 1) in den jeweiligen Untersuchungen.

Tabelle 3: Resultate der Voxel-basierten Morphometrie: Subgruppenanalysen

Anatomische Regionen	Talairach Koordinaten(mm)			Z-Wert	Voxel
	x	y	z		
TvH,Gruppe 3					
Nucleus caudatus					
Corpus links	9	6	8	5,97	2009
Corpus rechts	-12	4	15	4,90	2041
Caput links	9	11	2	5,61	2009
Caput rechts	-9	17	2	5,17	2041
Putamen links	21	8	3	4,76	500
Putamen rechts	-21	10	3	4,42	781
Insel, dorsal links	41	-5	5	4,42	768
Insel, dorsal rechts	-43	-5	0	5,03	1274
FWIT,Gruppe2					
Nucleus caudatus					
Corpus links	13	7	11	5,75	1841
Corpus rechts	-14	-2	18	5,91	3115
Caput links	11	12	4	5,88	1841
Caput rechts	-12	16	7	6,21	3115
Putamen rechts	-19	12	-3	5,58	3115
Insel, dorsal links	43	-3	1	5,64	1952
Insel, dorsal rechts	-42	-5	1	5,92	2289
mWCST,Gruppe 3					
Nucleus caudatus					
Corpus links	13	5	13	5,06	1221
Corpus rechts	-12	10	11	4,96	1623
Caput links	10	11	3	5,02	1221
Caput rechts	-10	15	5	5,25	1623
Putamen rechts	-20	12	-2	4,61	279
Insel, dorsal links	43	-3	0	4,97	2526
Insel, dorsal rechts	-43	-5	1	5,29	2369

Anatomische Bereiche, Talairach Koordinaten der Mittelpunkte der Voxel-Cluster, Z-Werte, und Voxelanzahl aller zerebraler Regionen zeigen signifikante Unterschiede zwischen MH-Patienten und der Kontrollgruppe.

(Schwellenwert bei $p < 0.05$, nach Korrektur für multiple Vergleiche)

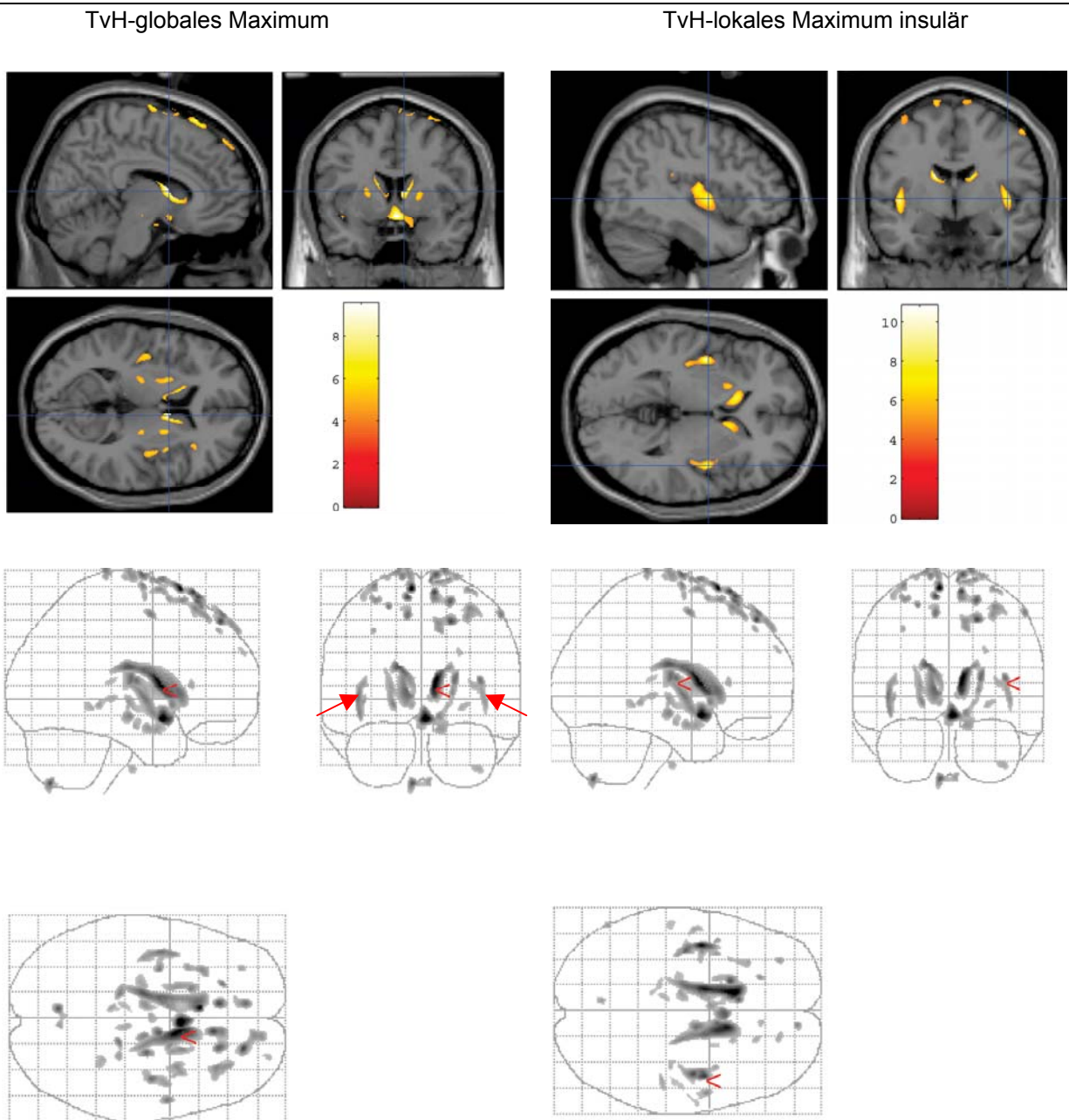
TvH: Turm von Hanoi (Gruppe 3: > 55 Züge, bzw. Vollendung der Aufgabe nicht möglich)

FWIT: Farbe-Wort-Interferenztest (Gruppe 2: $t < 40$)

mWCST: modifizierter Wisconsin Card Sorting test (Gruppe 3: > 26 Gesamtfehler)

Abbildung 3:

VBM-Resultate der schwer betroffenen Patienten bezogen auf den Turm von Hanoi



Turm von Hanoi; Gruppe 3 (>55 Züge bzw. Test nicht lösbar)

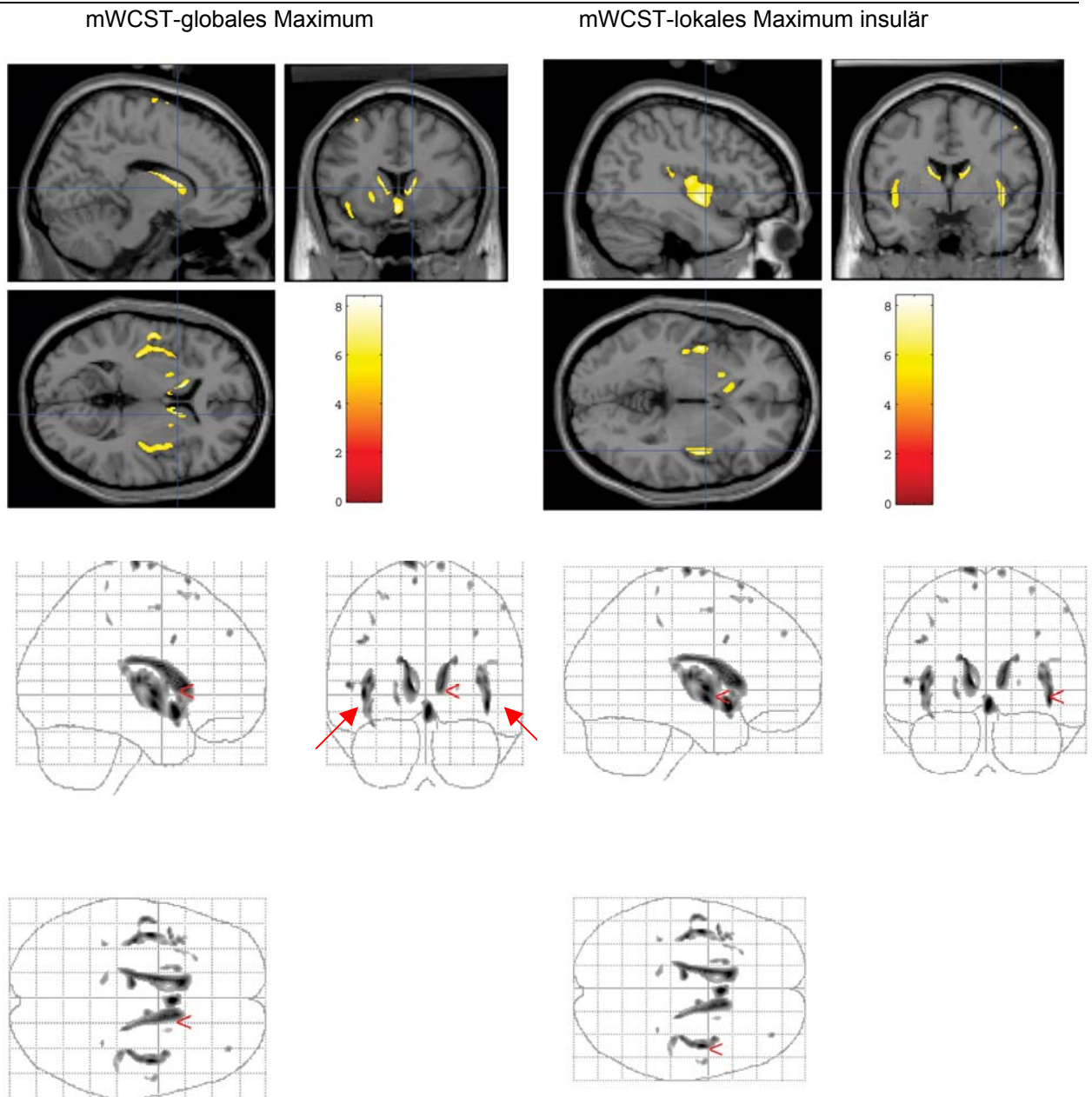
Schwellenwert bei $p < 0,05$ (korrigiert), Z-Wert wird dargestellt durch die Farbskala

Dichteminderungen betont bilateral striatal/Hypothalamus

rote Pfeile: bilaterale Dichteminderungen insulär

Abbildung 4:

VBM-Resultate der schwer betroffenen Patienten bezogen auf den Wisconsin Card Sorting Test (mWCST)



mWisconsin Card Sorting Test; Gruppe 3 (>26 Gesamtfehler)

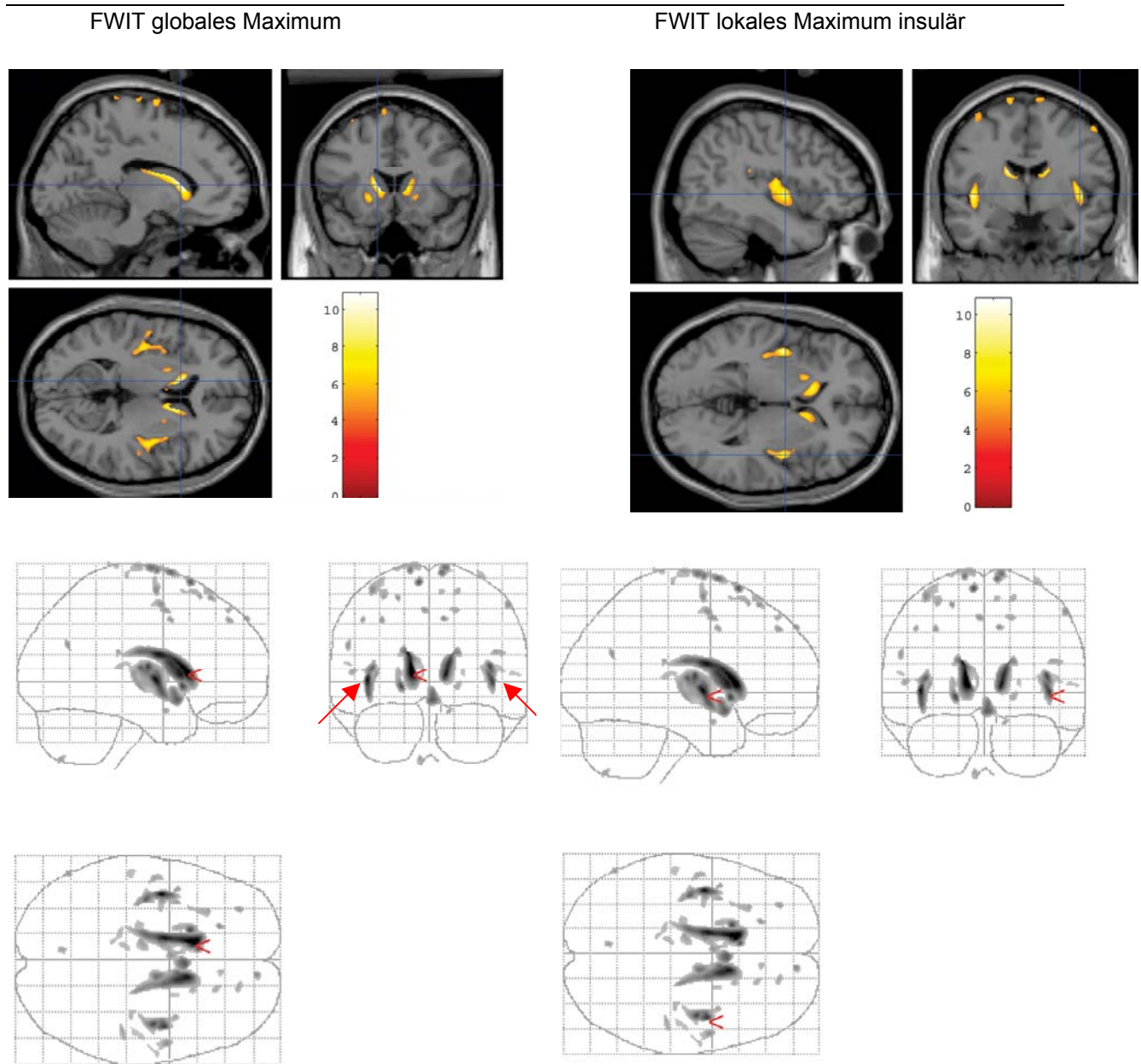
Schwellenwert bei $p < 0,05$ (korrigiert), Z-Wert wird dargestellt durch die Farbskala

Dichteminderungen betont bilateral striatal/Hypothalamus

rote Pfeile: bilaterale Dichteminderungen insulär

Abbildung 5:

VBM-Resultate der schwer betroffenen Patienten bezogen auf den Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT)



Farbe-Wort-Interferenztest, Gruppe 2 ($t \leq 40$);

Schwellenwert bei $p < 0,05$ (korrigiert), Z-Wert wird dargestellt durch die Farbskala

Dichteminderungen betont bilateral striatal/Hypothalamus

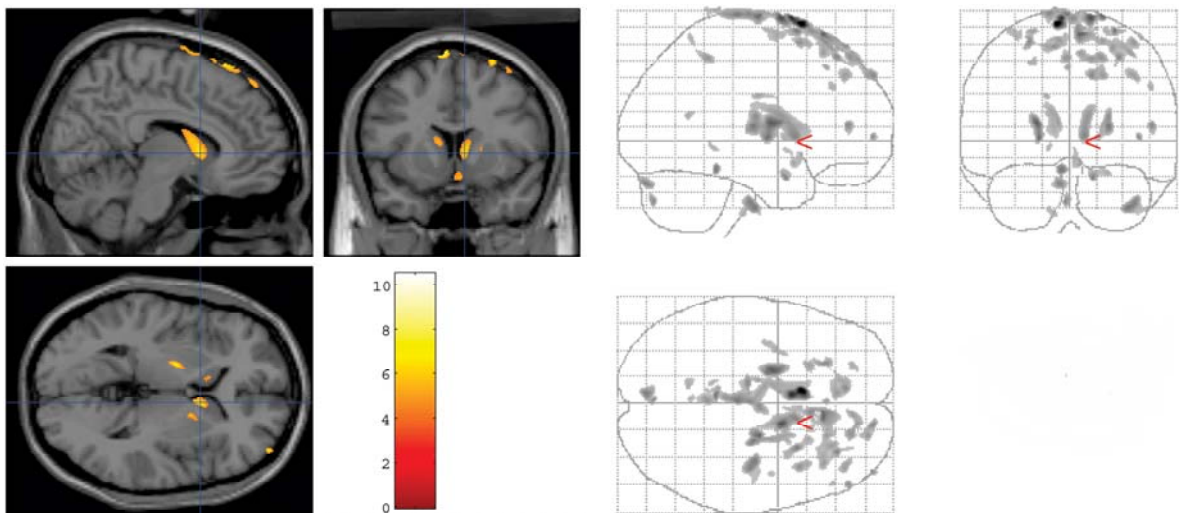
rote Pfeile: bilaterale Dichteminderungen insulär

Abbildung 6 A-C:

Anatomische Übersichtsdarstellung zum Vergleich des globalen Maximums der VBM-Resultate der leicht betroffenen Patienten in den einzelnen neuropsychologischen Testverfahren.

Einteilungskriterien und Gruppenzusammensetzung wie in Kapitel 2.2, Neuropsychologische Testverfahren, bereits ausführlich dargestellt.

A) VBM-Resultate der leicht betroffenen Patienten im TvH

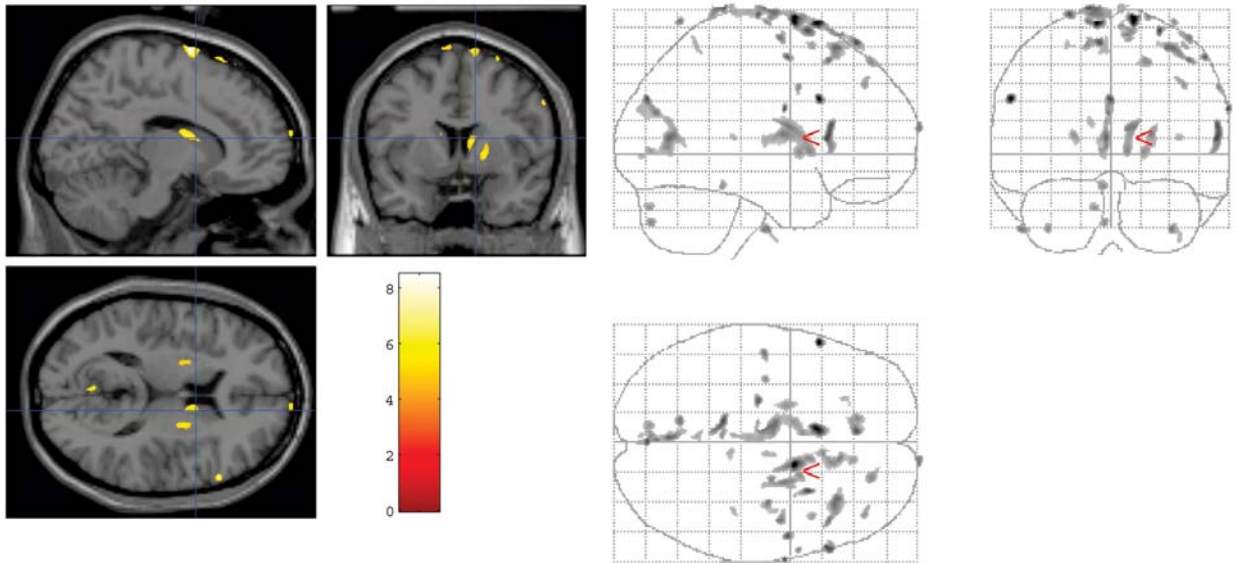


Turm von Hanoi; Gruppe 1 (<38 Züge)

Schwellenwert bei $p < 0,05$ (korrigiert), Z-Wert wird dargestellt durch die Farbskala

geringgradige, streng striatal lokalisierte Veränderungen, betont im Korpus des Nucleus caudatus

B) VBM-Resultate der leicht betroffenen Patienten im mWCST

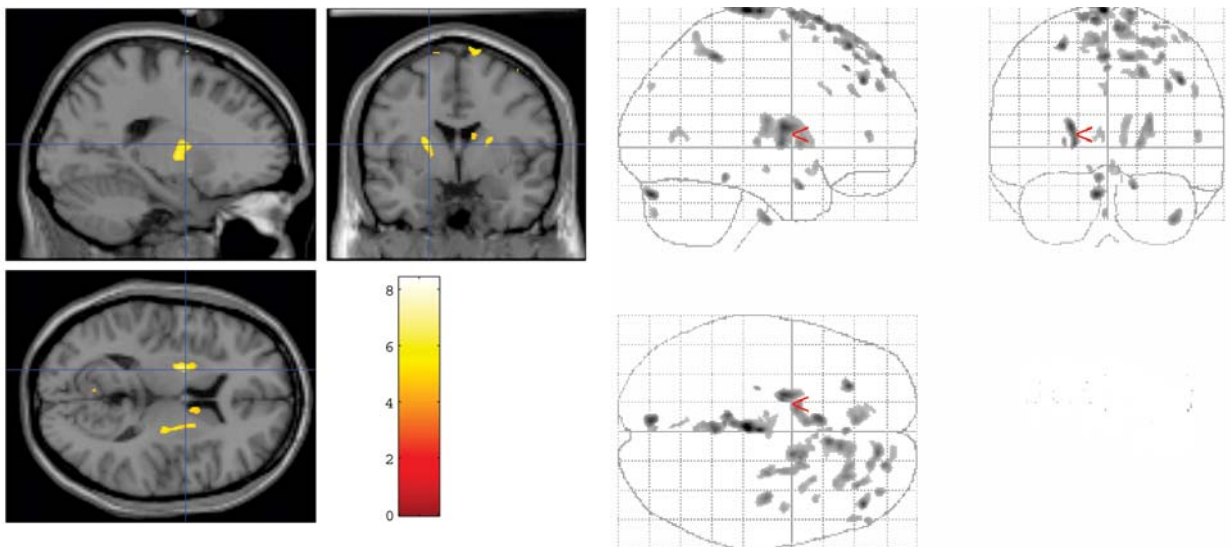


mWisconsin Card Sorting Test; Gruppe 1 (<5 Gesamtfehler)

Schwellenwert bei $p < 0,05$ (korrigiert), Z-Wert wird dargestellt durch die Farbskala

geringgradige striatale Veränderungen mit Betonung der anterioren Regionen des Nucleus caudatus

C) VBM-Resultate der leicht betroffenen Patienten im FWIT



Farbe-Wort-Interferenztest, Gruppe 1 ($t > 40$);

Schwellenwert bei $p < 0,05$ (korrigiert), Z-Wert wird dargestellt durch die Farbskala

leichtgradige striatale Veränderungen mit Betonung des Putamens

Korrelationsanalysen

Aufgrund der Ergebnisse der VBM-Messungen wurden diejenigen Gebiete mit den höchsten Signifikanzwerten der Dichteunterschiede als „region of interest“ (ROI) definiert. Diese ROIs zeigten sich bilateral und symmetrisch im Corpus nuclei caudati lokalisiert.

Nun erfolgten Korrelationsanalysen zwischen den Mittelwerten der bilateral lokalisierten ROIs und den Testergebnissen der neuropsychologischen Untersuchungen. Die Dichtewerte der grauen Substanz der ROIs zeigten eine hochsignifikante Korrelation mit den Ergebnissen im Turm von Hanoi ($r = 0,647$, $p < 0,001$). Im FWIT ($r = 0,503$, $p < 0,01$) im mWCST ($r = 0,452$, $p < 0,05$) zeigte sich ebenfalls eine signifikante Korrelationen mit den ROI-Werten. Zusätzlich fand sich eine signifikante Korrelation zwischen den ROI-Werten und der Anzahl der CAG-Repeats; mit der Krankheitsdauer konnten keine signifikanten Werte ermittelt werden.

Die Ergebnisse der Korrelationsanalysen sind in **Tabelle 4** zusammengefasst.

Tabelle 4

	CAG	KD	TvH	FWIT	mWCST
ROI	- 0,041*	- 0,273	0,647***	0,503**	0,452*

ROI: "region of interest", Regionen (bilateral lokalisiert im Korpus Nucleus caudatus) mit den signifikantesten Unterschieden in beiden Hemisphären aufgrund der VBM-Ergebnisse, aus beiden ROIs wurde ein Mittelwert gebildet
CAG: Cytosin-Adenin-Guanin, KD: Krankheitsdauer
TvH: Turm von Hanoi, FWIT: Farbe-Wort-Interferenztest,
mWCST: modifizierter Wisconsin Card Sorting Test
Werte geben Korrelationskoeffizienten nach Spearman an (2-tailed)
* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$

Globale Unterschiede

Unter Berücksichtigung der globalen Differenzen der Hirnvolumina, grauer und weißer Substanz, betrug der mittlere Wert der BPF der MH-Patienten $0,7597 \pm 0,0360$. Im Vergleich zur mittleren BPF der Kontrollgruppe ($0,8236 \pm 0,0455$) ist dieser Wert signifikant verringert ($p < 0,001$). Dies spricht ebenfalls für eine globale cerebrale Atrophie, wie dies bereits von Kassubek et al. bei einer Gruppe von 70 MH-Patienten, ebenfalls in frühen Krankheitsstadien, beschrieben worden war. (Kassubek et al., 2004a). Eine separat durchgeführte Analyse grauer und weißer Substanz zeigte ebenfalls, dass sowohl graue Substanz ($0,4940 \pm 0,0297$ bei MH-Patienten versus $0,5190 \pm 0,0419$ innerhalb der Kontrollgruppe) signifikant verringert war ($p = 0,003$) aber auch die weiße Substanz signifikant reduziert im Vergleich zur Kontrollgruppe ($0,2656 \pm 0,0198$ versus $0,3048 \pm 0,0194$; $p < 0,001$) war.

3.2. Neuropsychologische Ergebnisse

Alle 25 untersuchten Huntington-Patienten nahmen an folgenden neuropsychologischen Testverfahren teil: Turm von Hanoi (TvH), modifizierter Wisconsin Card Sorting Test (mWCST) und Farbe-Wort-Interferenztest nach Stroop (FWIT).

16 Huntington-Patienten waren in der Lage, den TvH zu komplettieren, wobei sie eine durchschnittliche Zugzahl von 38,8 Zügen benötigten (normaler Bereich < 41 Züge). Der mittlere, altersgemittelte T-Wert des Stroop-Tests (Bedingung 3) betrug 41,2 (Standardabweichung [SW] 15,8), T-Werte >40 liegen bereits im pathologischen Bereich). Die mittlere Gesamtfehleranzahl im mWCST betrug 10,8, wohingegen normale Werte bei vier oder weniger Fehlern liegen sollten.

Eine genaue Aufschlüsselung der einzelnen Testresultate in Zusammenhang gesetzt mit dem Alter, der Anzahl der CAG-Repeats, des Erkrankungsbeginns und der Krankheitsdauer zeigt für die einzelnen Untergruppen **Tabelle 5 ,S.52**.

Diese so erhobenen Daten geben Grund zur Annahme, dass schon Patienten in frühen Erkrankungsstadien oftmals pathologische Werte in neuropsychologischen Testverfahren aufweisen. Bekräftigt wird diese Aussage durch nachfolgende Aufschlüsselung:

Im FWIT erreichten nur 44% der Huntington-Patienten ein normales Testergebnis, 56% lagen im pathologischen Bereich. 40% der Patienten konnten den TvH mit 40 oder weniger Zügen lösen, wohingegen jedoch 36% den Test nicht fertig stellen konnten. Im mWCST erreichten lediglich 28% der untersuchten Patienten ein Ergebnis von <5 Gesamtfehler, 28% der Patienten wiesen pathologische Ergebnisse von mehr als 26 Gesamtfehler auf.

Zusammenfassend zeigte sich lediglich bei 16% des untersuchten Patientenkollektivs in frühen Erkrankungsstadien ein normales Testergebnis, 60% hatten sogar pathologische Testresultate in mindestens zwei der durchgeführten Untersuchungen.

Tabelle 5

	Neuropsychologische Subgruppen						
	Alle MH Patienten	TvH Gruppe 1	TvH Gruppe 3	FWIT Gruppe 1	FWIT Gruppe 2	mWCST Gruppe 1	mWCST Gruppe 3
n	25	10	9	11	14	7	7
Alter (Jahre) ¹	43,8 (7,7)	41,2 (3,9)	49,3 (10,3)	41,4 (3,5)	45,7 (9,6)	40,6 (3,5)	50 (20,3)
KD (Jahre) ¹	4,7 (3,5)	4,1 (3,4)	5,9 (5,0)	2,3 (1,7)	6,5 (4,2)	4 (3,6)	6,3 (5,6)
UHDRS motor ¹	15,7 (13,3)	9,1 (8,5)	23,4 (20)	11,2 (10,8)	21 (18,8)	11,3 (10,8)	27,1 (20)
TvH (Anzahl d. Züge) ²	38,8 (9)	33,4 (0)	-⁴ (9)	36,8 (0)	43 (9)	35,4 (0)	-⁴ (7)
FWIT (T-Wert) ¹	41,2 (15,8)	51,9 (16,4)	29,3 (3,5)	53,0 (14,5)	30,4 (4,0)	44,6 (9,9)	29,7 (5,7)
mWCST (Gesamtfehler) ³	10,8 (5/10,5)	4,9 (3/6,8)	19 (8,5/30)	8 (3,5/8)	13,5 (6/19,5)	3,3 (2,5/4,5)	27,8 (27/32)
CAG-Repeats ¹	44,1 (2,5)	43,1(2,5)	44,4(2,5)	43,6(3,5)	44,5(2,6)	44(2,2)	44,7(2,6)

¹ Mittelwert (SD) ² Mittelwert (Anzahl der Patienten welche den Test nicht lösen konnten)

³ Mittelwert (1./3. Quartile) ⁴ Test nicht lösbar für Patienten dieser Gruppe

TvH: Turm von Hanoi (Gruppe 1: <38 Züge; Gruppe 3: > 55 Züge, unfähig Test zu lösen)

FWIT: Farbe-Wort-Interferenztest (Gruppe 1: t < 40; Gruppe 2: t >= 40)

mWCST: modifizierter Wisconsin Card Sorting Test (Gruppe 1: < 5 Gesamtfehler; Gruppe 3: > 26 Gesamtfehler)

KD: Krankheitsdauer

UHDRS motor: Unified Huntington's Disease Rating Scale, motorischer Teil

CAG: Cytosin-Adenin-Guanin; MH: Morbus Huntington

4. Diskussion

Die bildgebende Darstellung des gesamten Patientenkollektivs zeigt deutlich einen Schwerpunkt der Signalveränderungen innerhalb des Striatums. Diese Ergebnisse decken sich mit früheren Untersuchungen, auch Kassubek et al. konnten in Untersuchungen 2004 einen Schwerpunkt zerebraler Veränderungen in diesem Bereich nachweisen (Kassubek et al., 2004c). Anatomische Darstellungen durch Vonsattel et al. zeigten in post mortem Untersuchungen ebenfalls das Maximum atrophischer Veränderungen in dieser Region (Vonsattel et al., 1985).

Ziel unserer Studie war die Darstellung eines Zusammenhanges zwischen möglichen Volumenminderungen striatal und extrastriatal und exekutiven Dysfunktionen innerhalb unseres Patientenkollektivs. Ein Zusammenhang zwischen einer funktionellen Läsion kortiko-basalganglionärer-thalamo-kortikaler Schleifenverbindungen (KBGTKS) und kognitiven Defizite wurde bereits in früheren Untersuchungen beschrieben, zum einen für thalamische Veränderungen (Van der Werf et al., 2000), zum anderen auch bei frontalen Volumenminderungen (Goel und Grafman, 1995).

Der Überbegriff der „exekutiven Dysfunktion“ steht hierbei für die kognitive Fähigkeit, zielorientiert und gerichtet spezielle Aufgaben eigenständig zu erledigen (Logan, 1985). Eine klare und einheitliche Definition dieses abstrakten Begriffes scheint schwierig, jedoch sollen verschiedene Aufgabenbereiche, welche diesen Begriff erläutern sollen, aufgeführt werden:

Bereiche der selektiven Aufmerksamkeit und Inhibierung, aber auch die Aufgabenverwaltung, Organisation und Koordination und Durchführung fallen unter den Überbegriff der exekutiven Funktionen (Smith und Jonides, 1999). Psychomotorische Tests wie der TvH, mWCST oder der FWIT wurden so konfiguriert,

dass eine objektive Beurteilung und Quantifizierung dieser Fähigkeiten möglich ist (Goel und Grafman, 1995; Schuepbach et al., 2002). Mehrere frühere Studien legen die Annahme nahe, dass eine Störung der KBGTKS im Bereich des Striatums zu exekutiven Dysfunktionen, einem frühen Erkrankungsmerkmal innerhalb des MH-Patientenkollektivs, führen kann (Joel, 2001). In der hier vorliegenden Untersuchung bestätigte sich ebenfalls die Annahme einer deutlich vorhandenen exekutiven Dysfunktion innerhalb unseres MH-Patientenkollektivs, übereinstimmend mit bereits früher erfolgten Untersuchungen (Jason et al., 1997; Hahn-Barma et al., 1998). Darüber hinaus zeigte sich eine signifikante positive Korrelation der exekutiven Dysfunktion mit reduzierten Volumina der grauen Substanz innerhalb des Nucleus caudatus, nachgewiesen durch zusätzliche ROI-basierte Analysen. Spezifische Subgruppenanalysen konnte dies ebenfalls bekräftigen. Dort zeigten sich ausgeprägte, das komplette Striatum betreffende, Signalveränderungen bei Patienten mit deutlichen exekutiven Defiziten, wohingegen Patienten mit lediglich geringgradigen kognitiven Einschränkungen nur leichtgradige striatale Signalveränderungen aufwiesen.

Diese Ergebnisse weisen auf eine Beteiligung striataler Strukturen nicht nur im Hinblick auf motorische, sondern auch kognitive Funktionseinschränkungen hin. Ebenfalls konnte die Wichtigkeit einer Störung der KBGTKS auf striataler Ebene betont werden. Damit ist dies in Übereinstimmung mit bereits früher erfolgten voxelbasierten morphometrischen Kovarianzanalysen an 44 MH-Patienten zu sehen (Kassubek et al., 2004b).

Zusätzlich konnten wir -erstmals bei MH- extrastriatale Dichteminderungen innerhalb bilateraler insulärer Strukturen mit Betonung dorsaler Regionen nachweisen. Eine Beteiligung der Insel konnte bislang lediglich in Untersuchungen von Thieben et al. bei

präsymptomatischen Genträgern nachgewiesen werden (Thieben et al., 2002), jedoch erfolgte dort keine Korrelation mit klinischen Parametern. Eine insuläre Beteiligung am komplexen Netzwerk der exekutiven Dysfunktionen ist anzunehmen. Bekräftigt wird dies auch in einer früheren PET-Studie nach Taylor et al. (Taylor et al., 1997). Dort zeigte sich eine selektive Aktivierung insulärer Strukturen bei der Durchführung des FWIT. Auch Dove et al. beschrieben 2000 bilaterale insuläre Aktivierungen nachweisbar in einer fMRT-Untersuchung (Dove et al., 2000).

Hingegen zeigte sich in einer Studie von Kassubek et al. 2004 eine positive Korrelation zwischen kognitiven Defiziten und regionalen Dichteveränderungen im Thalamus (Kassubek et al., 2004b). Dies konnte in unserer Studie nicht reproduziert werden. Ein möglicher Erklärungsansatz hierfür könnte eine zu kleine Gruppenanzahl derjenigen Patienten mit den stärksten kognitiven Einbußen sein (n=9), wahrscheinlicher scheint jedoch die Annahme, dass durch die unterschiedlichen zur Anwendung gekommenen Testverfahren im Rahmen der Beurteilung exekutiver Dysfunktionen auch eine differentielle Beteiligung intrazerebraler Strukturen im Hinblick auf kognitive Funktionen möglich ist. Lediglich der FWIT fand auch bei Kassubek et al. Verwendung, weitere dort angewandte Tests waren „Letter-Fluency“ sowie „Digit-Symbol“, welche vor allem als Messparameter zur Quantifizierung von Aufmerksamkeit, Inhibierung sowie des Problemmanagements dienen (Kassubek et al., 2004b).

Im Gegensatz dazu dienen die in unserer Studie verwandten Tests, Turm von Hanoi sowie der modifizierte Wisconsin Card Sorting Test, vor allem zur Klassifikation vorhandener planerischer, kodierender und strategischer Fähigkeiten (Goel und Grafman, 1995; Bustini et al., 1999).

Jones und Burton beschrieben bereits 1976 eine cytoarchitektonische Parzellierung des insulären Kortex; in Untersuchungen an Affen konnten bereits damals

Verbindungen zwischen thalamischen und insulären Strukturen nachgewiesen werden, insbesondere des dorsalen Bereiches der Insel (Jones und Burton, 1976).

Die Tatsache der Existenz einer thalamo-insulären Verbindung stellt somit einen möglichen Zusammenhang zwischen insulären und thalamischen Signalveränderungen und dem Auftreten kognitiver Defizite von MH Patienten in frühen Krankheitsstadien her.

Eine signifikante Atrophie frontaler Strukturen zeigte sich in unserem Kollektiv nicht, weder im Gesamtkollektiv noch in der Gruppe der am stärksten kognitiv betroffenen Patienten. Dies kann vielleicht durch die Tatsache erklärt werden, dass eine Atrophie frontaler Strukturen nicht robust genug war, um durch VBM erfasst zu werden. Frontale Atrophie ist jedoch sicher im Krankheitsverlauf existent, deutlich nachgewiesen werden kann sie meist erst in fortgeschritteneren Erkrankungsstadien, wie durch Selemon et al. 2004 beschrieben (Selemon et al., 2004). Weiterhin propagierten die Autoren, dass die Degeneration des Nucleus caudatus eine ausgeprägte Deafferenzierung kortiko-basalganglionärer-thalamo-kortikaler Schleifenverbindungen bedingt, was wiederum zu einer Denervierung präfrontaler Areale führt.

In Zusammenschau aller Ergebnisse muss somit angeführt werden, dass die individuelle Präsentation der Erkrankung durch viele verschiedene Variablen beeinflusst wird. Die vorliegende Korrelationsanalyse zeigt einen deutlichen Zusammenhang zwischen insulärer und striataler Atrophie sowie dem Schweregrad exekutiver Dysfunktionen. Zu betonen gilt aber, dass eine Unterbrechung der KBGTKS sicher nicht als alleinige Ursache hierfür angesehen werden darf. Weiterführende Untersuchungen, nicht zuletzt im Rahmen einer Längsschnittuntersuchung, sind

notwendig, um weiterführende Aussagen treffen zu können und diese Annahme zu bekräftigen.

Bewertung der Ergebnisse:

Erstmals erfolgte eine in vivo Untersuchung bei MH mit einer Kombination voxelbasierter morphometrischer Analysen der gesamten Gehirnstruktur zur Darstellung zerebraler Atrophie in Korrelation zu neuropsychologischen Tests mit dem Schwerpunkt der exekutiven Fähigkeiten, insbesondere der „Planung“ und des „Monitorings“.

Zwei wichtige Punkte konnten hierbei herausgearbeitet werden: Zum einen zeigt sich, dass striatale Atrophie eine wichtige Rolle in der Ausprägung kognitiver Defizite spielt, zum anderen wurde nachgewiesen, dass auch verschiedene extrastriatale Areale zur Aufrechterhaltung kognitiver Fähigkeiten notwendig sind. Unsere Studie zeigt eine deutliche insuläre Atrophie bei Patienten mit stark ausgeprägten exekutiven Defiziten. Dies wiederum führt zu der Schlussfolgerung, dass die kortiko-basalganglionären-thalamo-kortikalen Schleifenverbindungen nicht als die einzigen Strukturen innerhalb des komplexen Netzwerks der Entstehung exekutiver Fähigkeiten angesehen werden dürfen. Auch insuläre Areale, vielleicht im Rahmen thalamo-insulärer Verbindungen, nehmen in der Ausprägung kognitiver Funktionen eine wichtige Rolle ein.

5. Zusammenfassung

Morbus Huntington ist charakterisiert durch eine fortschreitende, ubiquitäre neuronale Degeneration. Klinisch zeigen sich außer motorischen Auffälligkeiten auch kognitive Defizite, insbesondere exekutive Dysfunktionen z.T. bereits in frühen Krankheitsstadien.

Ziel der Studie war es, eine Korrelation zwischen kognitiven Defiziten im frühen Krankheitsverlauf und regionalen strukturellen Veränderungen in der dreidimensionalen MRT-Bildgebung nachzuweisen.

Eingeschlossen in die Untersuchungen wurden 25 MH-Patienten, welche sich in Krankheitsstadien I und II nach Shoulson befanden. Diese unterzogen sich einer ausführlichen neuropsychologischen Testbatterie, mit dem Schwerpunkt auf der Quantifizierung exekutiver Fähigkeiten. Diese beinhalteten den Turm von Hanoi, Wisconsin Card Sorting Test sowie den Stroop-Interferenz-Test. Hochaufgelöste 3D-MRT-Datensätze wurden mittels voxelbasierter Morphometrie im Vergleich zu einem altersgemitteltem Normkollektiv analysiert.

Die Gruppenanalyse der Huntington-Patienten zeigte eine deutliche Verringerung grauer Substanz ($p < 0,05$, nach Korrektur für multiple Vergleiche) bilateral im Nucleus caudatus sowie im Putamen. Exekutive Dysfunktion korrelierte signifikant mit den Arealen der höchsten Signifikanzwerte innerhalb VBM, welche bilateral im Nucleus caudatus lokalisiert waren.

Zudem zeigte sich in weiterhin durchgeführten Subgruppenanalysen innerhalb der Patienten mit am stärksten vorherrschenden exekutiven Dysfunktionen eine deutlich nachweisbare insuläre Atrophie.

Zusammenfassend stehen somit zwei Punkte im Vordergrund:

Zum einen spielt striatal nachweisbare Degeneration bei Patienten in frühen Krankheitsstadien nicht nur, wie meist propagiert, im Hinblick auf motorische Defizite eine wichtige Rolle, auch der Ausprägungsgrad exekutiver Dysfunktionen wird hierdurch wesentlich beeinträchtigt.

Zum anderen zeigt eine Beteiligung extrastriataler Areale, wie in unserer Studie nachweisbare insuläre Dichteminderungen, dass diese Bezirke eine Rolle in verschiedenen neuropsychologischen Fähigkeiten, v.a. Funktionen, welche das „Planen und Monitoring“ als Schwerpunkt haben, zu spielen scheinen.

6. Literaturverzeichnis

- Andrew SE, Goldberg YP, Kremer B, Squitieri F, Theilmann J, Zeisler J, Hayden MR. Huntington disease without CAG expansion: phenocopies or errors in assignment? *Am J Hum Genet* 1994; 54: 852-63.
- Ashburner J, Andersson JL, Friston KJ. Image registration using a symmetric prior in three dimensions. *Hum Brain Mapp* 2000; 9: 212-25.
- Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage* 2000; 11: 805-21.
- Ashburner J, Friston KJ. Why voxel-based morphometry should be used. *Neuroimage* 2001; 14: 1238-43.
- Ashizawa T, Wong LJ, Richards CS, Caskey CT, Jankovic J. CAG repeat size and clinical presentation in Huntington's disease. *Neurology* 1994; 44: 1137-43.
- Aylward EH, Codori AM, Rosenblatt A, Sherr M, Brandt J, Stine OC, Barta PE, Pearlson GD, Ross CA. Rate of caudate atrophy in presymptomatic and symptomatic stages of Huntington's disease. *Mov Disord* 2000; 15: 552-60.
- Aylward EH, Li Q, Stine OC, Ranen N, Sherr M, Barta PE, Bylsma FW, Pearlson GD, Ross CA. Longitudinal change in basal ganglia volume in patients with Huntington's disease. *Neurology* 1997; 48: 394-9.
- Bäumler G. Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT) nach JR Stroop. Göttingen, Hogrefe 1985

- Brandt J, Bylsma FW, Aylward EH, Rothlind J, Gow CA. Impaired source memory in Huntington's disease and its relation to basal ganglia atrophy. *J Clin Exp Neuropsychol* 1995; 17: 868-77.
- Brandt J, Bylsma FW, Gross R, Stine OC, Ranen N, Ross CA. Trinucleotide repeat length and clinical progression in Huntington's disease. *Neurology* 1996; 46: 527-31.
- Brandt J, Shpritz B, Codori AM, Margolis R, Rosenblatt A. Neuropsychological manifestations of the genetic mutation for Huntington's disease in presymptomatic individuals. *J Int Neuropsychol Soc* 2002; 8: 918-24.
- Bustini M, Stratta P, Daneluzzo E, Pollice R, Prosperini P, Rossi A. Tower of Hanoi and WCST performance in schizophrenia: problem-solving capacity and clinical correlates. *J Psychiatr Res* 1999; 33: 285-90.
- Cattaneo E, Rigamonti D, Goffredo D, Zuccato C, Squitieri F, Sipione S. Loss of normal huntingtin function: new developments in Huntington's disease research. *Trends Neurosci* 2001; 24: 182-8.
- Craufurd D, Dodge A. Mutation size and age at onset in Huntington's disease. *J Med Genet* 1993; 30: 1008-11.
- de la Monte SM, Vonsattel JP, Richardson EP, Jr. Morphometric demonstration of atrophic changes in the cerebral cortex, white matter, and neostriatum in Huntington's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1988; 47: 516-25.
- Dove A, Pollmann S, Schubert T, Wiggins CJ, von Cramon DY. Prefrontal cortex activation in task switching: an event-related fMRI study. *Brain Res Cogn Brain Res* 2000; 9: 103-9.

- Folstein S, Abbott MH, Chase GA, Jensen BA, Folstein MF. The association of affective disorder with Huntington's disease in a case series and in families. *Psychol Med* 1983; 13: 537-42.
- Frisoni GB, Testa C, Zorzan A, Sabattoli F, Beltramello A, Soininen H, Laakso MP. Detection of grey matter loss in mild Alzheimer's disease with voxel based morphometry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 657-64.
- Furtado S, Suchowersky O, Rewcastle B, Graham L, Klimek ML, Garber A. Relationship between trinucleotide repeats and neuropathological changes in Huntington's disease. *Ann Neurol* 1996; 39: 132-6.
- Goel V, Grafman J. Are the frontal lobes implicated in "planning" functions? Interpreting data from the Tower of Hanoi. *Neuropsychologia* 1995; 33: 623-42.
- Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ, Frackowiak RS. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage* 2001; 14: 21-36.
- Good CD, Scahill RI, Fox NC, Ashburner J, Friston KJ, Chan D, Crum WR, Rossor MN, Frackowiak RS. Automatic differentiation of anatomical patterns in the human brain: validation with studies of degenerative dementias. *Neuroimage* 2002; 17: 29-46.
- Gusella JF, MacDonald ME, Ambrose CM, Duyao MP. Molecular genetics of Huntington's disease. *Arch Neurol* 1993; 50: 1157-63.
- Gusella JF, Wexler NS, Conneally PM, Naylor SL, Anderson MA, Tanzi RE, Watkins PC, Ottina K, Wallace MR, Sakaguchi AY, Young AB, Shoulson I, Bonilla E, Martin JB. A polymorphic DNA marker genetically linked to Huntington's disease. *Nature* 1983; 306: 234-8.

- Hahn-Barma V, Deweer B, Durr A, Dode C, Feingold J, Pillon B, Agid Y, Brice A, Dubois B. Are cognitive changes the first symptoms of Huntington's disease? A study of gene carriers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 172-7.
- Harper PS. The epidemiology of Huntington's disease. *Hum Genet* 1992; 89: 365-76.
- Hayden MR, Martin WR, Stoessl AJ, Clark C, Hollenberg S, Adam MJ, Ammann W, Harrop R, Rogers J, Ruth T. Positron emission tomography in the early diagnosis of Huntington's disease. *Neurology* 1986; 36: 888-94.
- HDCRG: 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* 1993; 72: 971-83.
- Ho AK, Sahakian BJ, Brown RG, Barker RA, Hodges JR, Ane MN, Snowden J, Thompson J, Esmonde T, Gentry R, Moore JW, Bodner T. Profile of cognitive progression in early Huntington's disease. *Neurology* 2003; 61: 1702-6.
- Ho LW, Carmichael J, Swartz J, Wyttenbach A, Rankin J, Rubinsztein DC. The molecular biology of Huntington's disease. *Psychol Med* 2001; 31: 3-14.
- Jason GW, Suchowersky O, Pajurkova EM, Graham L, Klimek ML, Garber AT, Poirier-Heine D. Cognitive manifestations of Huntington disease in relation to genetic structure and clinical onset. *Arch Neurol* 1997; 54: 1081-8.
- Joel D. Open interconnected model of basal ganglia-thalamocortical circuitry and its relevance to the clinical syndrome of Huntington's disease. *Mov Disord* 2001; 16: 407-23.

- Jones EG, Burton H. Areal differences in the laminar distribution of thalamic afferents in cortical fields of the insular, parietal and temporal regions of primates. *J Comp Neurol* 1976; 168: 197-247.
- Kassubek J, Landwehrmeyer GB, Ecker D, Juengling FD, Mücke R, Schuller S, Weindl A, Peinemann A. Global cerebral atrophy in early stages of Huntington's disease: quantitative MRI study. *Neuroreport* 2004a; 15: 363-5.
- Kassubek J, Juengling FD, Ecker D, Landwehrmeyer GB. Thalamic Atrophy in Huntington's Disease Co-varies with Cognitive Performance: A morphometric MRI Analysis. *Cereb Cortex* 2004b.
- Kassubek J, Juengling FD, Kioschies T, Henkel K, Karitzky J, Kramer B, Ecker D, Andrich J, Saft C, Kraus P, Aschoff AJ, Ludolph AC, Landwehrmeyer GB. Topography of cerebral atrophy in early Huntington's disease: a voxel-based morphometric MRI study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004c; 75: 213-20.
- Kassubek J, Tumani H, Ecker D, Kurt A, Ludolph AC, Juengling FD. Age-related brain parenchymal fraction is significantly decreased in young multiple sclerosis patients: a quantitative MRI study. *Neuroreport* 2003; 14: 427-30.
- Kremer B, Goldberg P, Andrew SE, Theilmann J, Telenius H, Zeisler J, Squitieri F, Lin B, Bassett A, Almquist E, Bird TD, Hayden MR. A worldwide study of the Huntington's disease mutation. The sensitivity and specificity of measuring CAG repeats. *N Engl J Med* 1994; 330: 1401-6.
- Kuhl DE, Phelps ME, Markham CH, Metter EJ, Riege WH, Winter J. Cerebral metabolism and atrophy in Huntington's disease determined by 18FDG and computed tomographic scan. *Ann Neurol* 1982; 12: 425-34.

- Kunig G, Leenders KL, Sanchez-Pernaute R, Antonini A, Vontobel P, Verhagen A, Gunther I. Benzodiazepine receptor binding in Huntington's disease: [11C]flumazenil uptake measured using positron emission tomography. *Ann Neurol* 2000; 47: 644-8.
- Kuwert T, Lange HW, Langen KJ, Herzog H, Aulich A, Feinendegen LE. Cortical and subcortical glucose consumption measured by PET in patients with Huntington's disease. *Brain* 1990; 113 (Pt 5): 1405-23.
- Lange H, Thorner G, Hopf A, Schroder KF. Morphometric studies of the neuropathological changes in choreatic diseases. *J Neurol Sci* 1976; 28: 401-25.
- Lange HW. Morbus Huntington: Klinik, Diagnose und Therapie. *Psycho* 28 (2002) 479-486
- Lawrence AD, Hodges JR, Rosser AE, Kershaw A, French-Constant C, Rubinsztein DC, Robbins TW, Sahakian BJ. Evidence for specific cognitive deficits in preclinical Huntington's disease. *Brain* 1998; 121 (Pt 7): 1329-41.
- Lezak MD, *Neuropsychological Assessment*, 3rd Edition, Oxford University Press 1995.
- Logan GD. Executive control of thought and action. *Acta Psychol (Amst)* 1985; 60: 193-210.
- Mahant N, McCusker EA, Byth K, Graham S. Huntington's disease: clinical correlates of disability and progression. *Neurology* 2003; 61: 1085-92.
- McNeil SM, Novelletto A, Srinidhi J, Barnes G, Kornbluth I, Altherr MR, Wasmuth JJ, Gusella JF, Mac Donald ME, Myers RH. Reduced penetrance of the Huntington's disease mutation. *Hum Mol Genet* 1997;6:775-9.

- Meincke U, Kosinski C, Zerres K, Maio G. Psychiatric and ethical aspects of genetic diagnosis exemplified by Huntington chorea. *Nervenarzt* 2003; 74: 413-9.
- Moore RC, Xiang F, Monaghan J, Han D, Zhang Z, Edstrom L, Anvret M, Prusiner SB. Huntington disease phenocopy is a familial prion disease. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 1385-8.
- Naarding P, Kremer HP, Zitman FG. Huntington's disease: a review of the literature on prevalence and treatment of neuropsychiatric phenomena. *Eur Psychiatry* 2001; 16: 439-45.
- Nelson HE. A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects. *Cortex* 1976; 12: 313-24.
- Paulsen JS, Ready RE, Hamilton JM, Mega MS, Cummings JL. Neuropsychiatric aspects of Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71: 310-4.
- Penney JB, Jr., Vonsattel JP, MacDonald ME, Gusella JF, Myers RH. CAG repeat number governs the development rate of pathology in Huntington's disease. *Ann Neurol* 1997; 41: 689-92.
- Quinn N, Schrag A. Huntington's disease and other choreas. *J Neurol* 1998; 245: 709-16.
- Ranen NG, Stine OC, Abbott MH, Sherr M, Codori AM, Franz ML, Chao NI, Chung AS, Pleasant N, Callahan C, Kasch LM, Ghaffari M, Chase GA, Kazazian HH, Brandt J, Folstein SE, Ross CA. Anticipation and instability of IT-15 (CAG)_n repeats in parent-offspring pairs with Huntington disease. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 593-602.

- Rosas HD, Goodman J, Chen YI, Jenkins BG, Kennedy DN, Makris N, Patti M, Seidman LJ, Beal MF, Koroshetz WJ. Striatal volume loss in HD as measured by MRI and the influence of CAG repeat. *Neurology* 2001; 57: 1025-8.
- Rubinsztein DC, Leggo J, Coles R, Almqvist E, Biancalana V, Cassiman JJ, Chotai K, Connarty M, Craufurd D, Curtis A, Curtis D, Davidson MJ, Differ AM, Dodge C, Dodge A, Frontali M, Ranen NG, Stine OC, Sherr M, Abbott MH, Franz ML, Graham CA, Harper PS, Herdreen JC, Jackson A, Kaplan JC, Losekoot M, MacMillan JC, Morrison P, Trottier Y, Novelletto A, Simson SA, Theilmann J, Whittaker JL, Folstein SE, Ross CA, Hayden MR. Phenotypic characterization of individuals with 30-40 CAG repeats in the Huntington disease (HD) gene reveals HD cases with 36 repeats and apparently normal elderly individuals with 36-39 repeats. *Am J Hum Genet* 1996; 59: 16-22.
- Schuepbach D, Merlo MC, Goenner F, Staikov I, Mattle HP, Dierks T, Brenner HD. Cerebral hemodynamic response induced by the Tower of Hanoi puzzle and the Wisconsin Card Sorting test. *Neuropsychologia* 2002; 40: 39-53.
- Selemon LD, Rajkowska G, Goldman-Rakic PS. Evidence for progression in frontal cortical pathology in late-stage Huntington's disease. *J Comp Neurol* 2004; 468: 190-204.
- Shallice T. Specific impairments of planning. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1982; 298: 199-209.
- Shoulson I, Fahn S. Huntington disease: clinical care and evaluation. *Neurology* 1979; 29: 1-3.
- Siemers E. Huntington disease. *Arch Neurol* 2001; 58: 308-10.
- Smith EE, Jonides J. Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science* 1999; 283: 1657-61.

- Snowden JS, Gibbons ZC, Blackshaw A, Doubleday E, Thompson J, Craufurd D Foster J, Happe F, Neary D. Social cognition in frontotemporal dementia and Huntington's disease. *Neuropsychologia* 2003; 41: 688-701.
- Sprengelmeyer R, Lange H, Homberg V. The pattern of attentional deficits in Huntington's disease. *Brain* 1995; 118 (Pt 1): 145-52.
- Talairach J, Tournoux P. *Co-Planar Atlas of the Human Brain: 3-Dimensional Proportional System*. Thieme: Stuttgart 1988
- Taylor SF, Kornblum S, Lauber EJ, Minoshima S, Koeppe RA. Isolation of specific interference processing in the Stroop task: PET activation studies. *Neuroimage* 1997; 6: 81-92.
- Thieben MJ, Duggins AJ, Good CD, Gomes L, Mahant N, Richards F, McCusker E, Frackowiak RS. The distribution of structural neuropathology in pre-clinical Huntington's disease. *Brain* 2002; 125: 1815-28.
- Tost H, Schmitt A, Brassens S, Wendt CS, Braus DF. Neuropsychiatric aspects of Huntington chorea. Presentation of 2 cases and review of the literature. *Nervenarzt* 2004; 75: 258-66.
- Trottier Y, Biancalana V, Mandel JL. Instability of CAG repeats in Huntington's disease: relation to parental transmission and age of onset. *J Med Genet* 1994;31: 377-82.
- Van der Werf YD, Witter MP, Uylings HB, Jolles J. Neuropsychology of infarctions in the thalamus: a review. *Neuropsychologia* 2000; 38: 613-27.
- Vonsattel JP, DiFiglia M. Huntington's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998; 57:369-84.

- Vonsattel JP, Myers RH, Stevens TJ, Ferrante RJ, Bird ED, Richardson EP, Jr. Neuropathological classification of Huntington's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1985; 44: 559-77.
- Woermann FG, Free SL, Koepp MJ, Sisodiya SM, Duncan JS. Abnormal cerebral structure in juvenile myoclonic epilepsy demonstrated with voxel-based analysis of MRI. *Brain* 1999; 122 (Pt 11): 2101-8.
- Wright IC, McGuire PK, Poline JB, Traverso JM, Murray RM, Frith CD, Frackowiak RS, Friston KJ. A voxel-based method for the statistical analysis of gray and white matter density applied to schizophrenia. *Neuroimage* 1995; 2: 244-52.
- Young AB. Huntingtin in health and disease. *J Clin Invest* 2003; 111: 299-302.
- Zuccato C, Ciammola A, Rigamonti D, Leavitt BR, Goffredo D, Conti L, MacDonald ME, Friedlander RM, Silani V, Hayden MR, Timmusk T, Sipione S, Cattaneo E. Loss of huntingtin-mediated BDNF gene transcription in Huntington's disease. *Science* 2001; 293: 493-8.

7. Danksagung

Mein aufrichtiger Dank gilt Herrn Prof. Dr. A. Weindl für die Ermöglichung dieser Dissertation. Besonders hervorheben möchte ich seine herzliche Betreuung und die freundschaftliche und tatkräftige Unterstützung bei allen auftretenden Problemen.

Von ganzem Herzen danke ich Herrn Dr. A. Peinemann sowie Herrn PD Dr. J. Kassubek, ohne deren Hilfe die Durchführung, Auswertung und das Verfassen dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Ihre Begeisterungs- und Motivationsfähigkeit, ihre unermüdliche Unterstützung sowie die freundschaftliche und herzliche Zusammenarbeit trugen einen sehr großen Teil zur erfolgreichen Fertigstellung dieser Dissertation bei.

Herrn Prof. Dr. Phil. Dipl.-Psych. T. Jahn und Frau Dipl.-Psych. Corina Pohl danke ich für die gute Kooperation bei der Durchführung sowie Auswertung der neuropsychologischen Untersuchungen und ihre stete Hilfsbereitschaft mit zahlreichen wertvollen Denkanstößen.

Ebenfalls gilt mein Dank allen Patienten und Probanden, die mit großem Engagement diese Arbeit ermöglichten.

Mein größter Dank gilt meinen Eltern, die mir durch Ihre bedingungslose Unterstützung meinen Lebensweg ermöglicht haben.