

Universitätsklinikum Ulm
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie III
Leitung: Prof. Dr. med. Dr. phil. Manfred Spitzer

**Kognition, Gehirnstruktur und Gehirnfunktion bei
präsymptomatischen Trägern der Huntington-
Genmutation:
Eine 2-Jahres-Follow-up-Studie**

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

vorgelegt von Jürn Wolff
geboren in
Freudenstadt

2012

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: PD Dr. Robert Christian Wolf

2. Berichterstatter: PD Dr. Michael Orth

Tag der Promotion: 11.07.2013

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	III
1. Einleitung	1
1.1. Morbus Huntington.....	1
1.2. Biomarker der HD: Kognition, Gehirnstruktur und Gehirnfunktion	2
1.2.1. Biomarker der HD: Kognition	3
1.2.2. Biomarker der HD: Gehirnstruktur.....	3
1.2.3. Biomarker der HD: Gehirnfunktion	4
1.3. Fragestellung und Hypothesen	5
2. Material und Methoden	7
2.1. Probanden.....	7
2.2. Neuropsychologische Tests	9
2.2.1. Alertness	10
2.2.2. Geteilte Aufmerksamkeit.....	10
2.2.3. Verbales und räumliches Arbeitsgedächtnis	11
2.2.4. Wisconsin Card Sorting Test.....	11
2.2.5. Stroop-Test	13
2.3. Das fMRT-Aktivierungsparadigma	13
2.4. Datenerhebung	16
2.4.1. Funktionelle Datenerhebung.....	16
2.4.2. Strukturelle Datenerhebung	16
2.5. Datenauswertung.....	17
2.5.1. Verhaltensdaten.....	17
2.5.1.1. Neuropsychologische Tests	17
2.5.1.2. fMRT-Verhaltensdaten	17

2.5.2. MRT-Datenanalyse	18
2.5.2.1. fMRT-Datenanalyse.....	18
2.5.2.1.1. Einzelsubjektanalysen (1 st -Level-Analyse).....	19
2.5.2.1.2. Gruppenvergleiche (2 nd -Level-Analyse)	20
2.5.2.2. Strukturelle MRT-Datenanalyse	21
3. Ergebnisse	23
3.1. Probanden.....	23
3.2. Verhaltensdaten	23
3.2.1. Neuropsychologische Tests	23
3.2.2. fMRT-Verhaltensdaten	26
3.2.2.1. Reaktionszeiten.....	27
3.2.2.2. Korrektheit	27
3.3. MRT-Ergebnisse	29
3.3.1. Ergebnisse der funktionellen Bildgebung.....	29
3.3.2. VBM-Ergebnisse	30
4. Diskussion	33
4.1. Kognitive Befunde	33
4.2. Funktionelle und strukturelle Befunde	37
4.2.1. Funktionelle Befunde	38
4.2.2. Strukturelle Befunde	40
4.3. Einschränkungen der vorliegenden Studie.....	41
4.4. Mögliche klinische und wissenschaftliche Implikationen der vorliegenden Untersuchung	43
5. Zusammenfassung.....	45
6. Literaturverzeichnis	47
7. Danksagung	58
8. Lebenslauf	59

Abkürzungsverzeichnis

AG	Arbeitsgedächtnis
ALM	Allgemeines Lineares Modell
ANCOVA	Kovarianzanalyse (analysis of covariance)
ANOVA	Varianzanalyse (analysis of variance)
BA	Brodmann Areal
BDI	Beck-Depressions-Inventar
BS	Blockspanne
BS-rück	Blockspanne rückwärts
BS-vor	Blockspanne vorwärts
CAG	Cytosin, Adenin, Guanin; genetisches Codon für die Aminosäure Glutamin
DLPFC	Dorsolateraler präfrontaler Kortex
DSM-IV	Vierte Ausgabe des diagnostischen und statistischen Handbuchs psychischer Störungen (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)
EPI	Echo planar imaging / echo planar images
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
FOV	Field of view
GA	Geteilte Aufmerksamkeit
GA-FN	Auslassungen (falsch negativ) bei geteilter Aufmerksamkeit
GA-RT	Reaktionszeit bei geteilter Aufmerksamkeit
GSV	Volumen der grauen Substanz
HAMD	Hamilton rating scale for depression
HD	Huntington's Disease
HSD	Honest significant distance
HTT-Gen	Huntingtin-Gen
Kat	Kategorien
LCD	Liquid crystal display
MATLAB	Matrix Laboratory; kommerzielle Software des Unternehmens "The MathWorks, Inc."
MNI	Montreal Neurological Institute

Abkürzungsverzeichnis

MP-RAGE	Magnetization prepared rapid gradient echo
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
n. e.	Nicht erhoben
pAL	Phasische Alertness
PC	Personal Computer
Pers	Perseverationen
preHD	Präsymptomatische Mutationsträger der Huntington-Krankheit
RT	Reaktionszeit
SA	Standardabweichung
sc	Wechselkosten (switch costs)
SPM	Statistical parametric mapping; Software-Paket für MATLAB
tAL	Tonische Alertness
TAP	Testbatterie für Aufmerksamkeitsprüfung
TE	Echozeit
TI	Inversionszeit
TR	Time of repetition = Zeitspanne vom Aufnahmebeginn der ersten Schicht innerhalb eines Aufnahmevolument bis zur ersten Schicht der nächsten Aufnahmeserie
UHDRS	Unified Huntington's Disease Rating Scale
VBM	Voxel-basierte Morphometrie
VLPFC	Ventrolateraler präfrontaler Kortex
WCST	Wisconsin Card Sorting Test
YTO	Years to onset = Zeitspanne (in Jahren) bis zur Erstmanifestation motorischer Symptome
ZS	Zahlenspanne
ZS-rück	Zahlenspanne Bedingung rückwärts
ZS-vor	Zahlenspanne Bedingung vorwärts

1. Einleitung

1.1. Morbus Huntington

Die Huntington-Krankheit, Chorea Huntington oder „Morbus Huntington“ (Huntington's Disease, HD) ist eine autosomal-dominant vererbare neurodegenerative Erkrankung. Die Symptome der Krankheit manifestieren sich als Trias motorischer Symptome, kognitiver Defizite und psychischer Symptome. „Chorea“ geht auf das griechische Wort „Tanz“ zurück und zeichnet sich durch kräftige, schnelle, unregelmäßig auftretende ruckartige Bewegungen aus. „Die unwillkürlichen Bewegungen können an Komplexität einer koordinierten Handlung gleichkommen und zu Symptombeginn mit einer scheinbar sinnvollen Bewegung kaschiert werden“ (Haslinger u. Ceballos-Baumann 2007). Der Morbus Huntington wird verursacht durch eine pathologische Wiederholung einer CAG-Triplett-Sequenz im Huntingtin-Gen (HTT-Gen) auf dem kurzen Arm des vierten Chromosoms, wodurch es vor allem im Bereich des Striatums zur neuronalen Degeneration kommt (Vonsattel et al. 1985). Das betroffene Gen kodiert für das Protein Huntingtin, dessen physiologische Funktion derzeit noch nicht vollständig geklärt ist. Ob es sich durch den Gendefekt um einen Aktivitätsgewinn dieses Gens, also um eine so genannte „Gain-of-Function-Mutation“ handelt, oder um einen durch die Mutation bedingten Funktionsverlust „Loss-of-Function-Mutation“, ist derzeit noch nicht hinreichend geklärt. Bei gesunden Personen liegt die normale Anzahl an CAG-Triplett-Wiederholungen („Repeats“) bei 17-29. Ab einer Anzahl > 39 CAG-Repeats wird eine vollständige Penetranz der Krankheit beschrieben. Dabei steht die Anzahl der CAG-Repeats in direktem Zusammenhang mit dem Erstmanifestationsalter, was bedeutet, dass eine höhere Anzahl an CAG-Triplett-Wiederholungen mit einem früheren Ausbruch der Erkrankung verbunden ist (Rosas et al. 2004). Die juvenile Chorea Huntington manifestiert sich bei über 60 CAG-Triplets, hier treten die Symptome noch vor dem Erwachsenenalter auf. Derzeit ist das Auftreten motorischer Symptome, erfasst anhand der Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS) (Huntington-Study-Group 1996), die Grundlage für die klinische Diagnose einer

HD. Dies wird als manifester Krankheitsbeginn („motor symptom onset“) bezeichnet. Die endgültige Diagnose wird molekulargenetisch gesichert.

1.2. Biomarker der HD: Kognition, Gehirnstruktur und Gehirnfunktion

Bestimmte Symptome der Erkrankung können psychopharmakotherapeutisch behandelt werden, etwa mithilfe von Antipsychotika oder Antidepressiva. Auch physio- und psychotherapeutische Maßnahmen haben sich bei der adjuvanten Therapie der HD als hilfreich erwiesen. Ein kurativer Ansatz bei der Behandlung der Huntington-Krankheit ist derzeit nicht verfügbar. Gegenwärtig ist ein wesentlicher wissenschaftlicher Fokus auf dem Gebiet der Therapie der HD daraufhin ausgerichtet, den Krankheitsbeginn zeitlich zu verzögern, bzw. das Fortschreiten der Symptomatik zu verlangsamen oder aufzuhalten. In diesem Kontext ist die Entwicklung objektiver Parameter (biologische Marker, Biomarker) und Methoden zur Beurteilung des Therapieerfolgs bezüglich des Fortschreitens der Erkrankung bereits in der so genannten „präklinischen“ oder „präsymptomatischen“ Phase von größter Bedeutung. Die präklinische Phase umfasst Personen aus familiären Risikogruppen, die sich einer genetischen Testung unterzogen haben und ein positives Testergebnis für die Trinukleotidexpansion aufweisen. Diese Personen werden als präklinische oder präsymptomatische Mutationsträger bezeichnet („preclinical HD“, „presymptomatic HD“, preHD), d. h. Personen die noch keine motorischen Symptome der Krankheit aufweisen. Gemäß einer Regressionsformel nach Langbehn und Mitarbeitern (Langbehn et al. 2004) kann aus der Anzahl der CAG-Repeats das Alter geschätzt werden, in dem bei einem Mutationsträger mit 60-prozentiger Wahrscheinlichkeit motorische Symptome auftreten werden, die eindeutig der Krankheit zugeordnet werden können und sich nicht anderweitig erklären lassen. Die verbleibenden Jahre bis zu diesem Alter werden als “years to (symptom) onset” (YTO) bezeichnet und sind eine häufig verwendete klinische Variable in Untersuchungen bei preHD.

1.2.1. Biomarker der HD: Kognition

Die HD führt nicht nur zu motorischen Symptomen, sondern auch zu kognitiven Einbußen. Die kognitiven Symptome erfüllen im Krankheitsverlauf die Kriterien einer Demenz und führen zusammen mit den motorischen Defiziten in den häufigsten Fällen zur Pflegebedürftigkeit. Die kognitiven Symptome der Krankheit können den motorischen Störungen bereits um mehrere Jahre voran gehen (Marshall et al. 2007). Frühe Veränderungen der kognitiven Leistung bei preHD können mehrere funktionell relevante Domänen umfassen, etwa die motorische Verarbeitungsgeschwindigkeit (Kirkwood et al. 1999; Snowden et al. 2002), die Aufmerksamkeitsfunktion (Lemiere et al. 2004; Verny et al. 2007), das episodische Gedächtnis (Montoya et al. 2006), das Arbeitsgedächtnis (Tabrizi et al. 2009) und die exekutiven Leistungen (Lawrence et al. 1998; Lemiere et al. 2004; Nehl et al. 2001; Paulsen et al. 2001). Aufmerksamkeits- und Arbeitsgedächtnisdefizite, die mittlerweile im Rahmen größer angelegter Quer- und Längsschnittuntersuchungen erfasst wurden (etwa der TRACK-HD Studie) zählen hierbei zu den frühesten kognitiven Manifestationen der Krankheit (Lemiere et al. 2004; Tabrizi et al. 2009 und 2011). Die kognitiven Defizite scheinen umso ausgeprägter vorhanden zu sein, je näher sich ein Mutationsträger am motorischen Onset befindet (Snowden et al. 2002; Tabrizi et al. 2009). Als prädiktiv für die symptomatische Phänokonversion haben sich insbesondere Tests der exekutiven Leistung erwiesen, etwa der Wisconsin Card Sorting Test (WCST) (Brandt 2009).

1.2.2. Biomarker der HD: Gehirnstruktur

Bei der Erfassung früher biologischer Marker der präklinischen Phase könnte sich auch die strukturelle Magnetresonanztomographie (MRT) als ein bedeutsames Instrument erweisen. Strukturelle Veränderungen lassen sich bei HD-Patienten frühzeitig nachweisen, dies sowohl im Hinblick auf fokale Veränderung der Gehirns substanz, als auch hinsichtlich einer generalisierten Hirnatrophie. Bereits in der frühen Phase der Erkrankung finden sich hierbei die Veränderungen im Bereich des Nucleus caudatus und des Putamen, die auch bei preHD aufgezeigt werden konnten (Tabrizi et al. 2009; Tabrizi et al. 2011). Dieser degenerative

Prozess des Striatums konnte von mehreren Studien konsistent aufgezeigt werden (etwa bei Aylward et al. 1997; Kassubek et al. 2005). Die Atrophie in diesem Bereich wurde früher mit dem Auftreten typischer Symptome der Krankheit kausal in Verbindung gebracht (Vonsattel et al. 1985; Harris et al. 1992). Eine zunehmende Anzahl gehirnmorphologischer Befunde weist jedoch darauf hin, dass nicht nur die striatale Atrophie, sondern auch strukturelle Veränderungen in extrastriatalen Regionen mit kognitiven Veränderungen assoziiert sind. Neben den Atrophien im Bereich des Striatums konnten Veränderungen der Gehirnstruktur auch im Thalamus (Bäckman et al. 1997; Kassubek et al. 2005) und in einer Vielzahl kortikaler Regionen (Starkstein et al. 1992; Bäckman et al. 1997; Rosas et al. 2003; Kassubek et al. 2005) aufgezeigt und mit motorischen und kognitiven Symptomen assoziiert werden (Bäckman et al. 1997; Aylward 2007; Tabrizi et al. 2009; Gomez-Anson et al. 2009; Paulsen et al. 2006; Rosas et al. 2005; Thieben et al. 2002).

1.2.3. Biomarker der HD: Gehirnfunktion

Bei der Erfassung früher biologischer Marker der präklinischen Phase ist in den vergangenen Jahren auch die funktionelle MRT (fMRT) eingesetzt worden. Diese erlaubt unter Verwendung unterschiedlicher magnetischer Eigenschaften oxygenierten und desoxygenierten Hämoglobins eine indirekte Aussage über den neuronalen Sauerstoffumsatz als ein Marker der „neuronalen Aktivität“. FMRT-Untersuchungen sind zumeist test-basiert, d. h. es erfolgt eine Untersuchung der regionalen Gehirnfunktion unter Einsatz eines experimentell operationalisierten und behavioral validierten Tests unter Berücksichtigung gängiger Testgütekriterien. Bislang wurden ausschließlich in Querschnittsuntersuchungen unterschiedliche kognitive Domänen bei preHD untersucht, etwa die kognitive Interferenzleistung (Reading et al. 2004), die Motorik (Klöppel et al. 2009a), das Arbeitsgedächtnis (Wolf et al. 2007a) und die Emotionserkennungsleistung (Hennenlotter et al. 2004). Diese Studien konnten bei preHD frühe Veränderungen der Gehirnaktivität in überwiegend kortikalen Regionen aufzeigen, etwa im lateralen präfrontalen und cingulären Kortex, in motorischen und prämotorischen Regionen, sowie in parietalen Arealen, wohingegen striatale

Aktivierungsänderungen nicht konsistent aufgezeigt werden konnten (Reading et al. 2004; Wolf et al. 2007a; Zimbelman et al. 2007). Nicht alle fMRT-Studien berichten ergänzend über Veränderung der Gehirnstruktur bei preHD; die wenigen verfügbaren multimodal bildgebenden Studien (d. h. Untersuchungen der Gehirnstruktur und der Gehirnfunktion in demselben preHD-Kollektiv) weisen jedoch darauf hin, dass Aktivierungsveränderungen in der fMRT auch in Abwesenheit struktureller Veränderungen vorkommen können (Zimbelman et al. 2007; Wolf et al. 2007a). Die fMRT könnte sich damit als eine sensitivere Methode für die Detektion früher neuronaler Veränderungen bei preHD erweisen (Wolf et al. 2007a; Klöppel et al. 2009b; Paulsen 2009). Diese Hypothese wird jedoch derzeit ausschließlich durch die Betrachtung aktuell verfügbarer Querschnittsstudien gestützt. Um den Stellenwert der fMRT bei der Erfassung progredienter neuronaler Veränderungen zu evaluieren, sind jedoch Längsschnittuntersuchungen erforderlich.

1.3. Fragestellung und Hypothesen

In der vorliegenden Studie sollten mit Hilfe neuropsychologischer Testverfahren und der MRT mehrere potenzielle Biomarker der Krankheit im Längsschnitt evaluiert werden: 1. kognitive Leistung, 2. Gehirnstruktur, 3. Gehirnfunktion. In der Erstuntersuchung (Baseline) konnte bereits bei einem kognitiv intakten preHD-Kollektiv eine mit dem Arbeitsgedächtnis (AG) assoziierte Dysfunktion des linken dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) in Abwesenheit struktureller Veränderungen dieser Region aufgezeigt werden (Wolf et al. 2007a). In der fMRT-Baseline-Untersuchung wurde ein zuvor an gesunden Probanden validiertes AG-Paradigma verwendet (Wolf u. Walter 2005). Die Untersuchung der AG-Funktion und deren neuronalen Korrelate bei preHD erfolgte aufgrund zweier wesentlicher klinischer und methodischer Überlegungen:

1. Das kognitionspsychologische Modell der AG-Funktion umfasst ein prozessspezifisches System, das die kurzzeitige Speicherung und Verarbeitung multimodaler Informationen gewährleistet, die vorübergehend zielgerichteten Tätigkeiten zur Verfügung stehen sollen (Kellermann u. Piefke 2007; Baddeley 2003). Die AG-Funktion

wird an der Schnittstelle zwischen Wahrnehmung und Aufmerksamkeit, Langzeitgedächtnis und kognitiver Kontrolle angesiedelt (Wolf u. Walter 2008). Störungen im Bereich des AG, sowie des Abrufs aus dem Langzeitgedächtnis sind häufig die ersten kognitiven Veränderungen von HD-Patienten und preHD (Brandt et al. 1988; Lawrence et al. 1996; Tabrizi et al. 2009; Tabrizi et al. 2011), die sich auch in Verlaufsuntersuchungen als sensitiv für die Krankheitsprogression zeigen (Tabrizi et al. 2011).

2. Das in der Baseline-Untersuchung verwendete Paradigma zum verbalen AG führt bei gesunden Probanden zu einer robusten und im Längsschnitt stabilen Aktivierung frontostriataler Regionen (Wolf et al. 2007b). Mit der AG-Funktion assoziierte neuronale Strukturen sind vor allem der präfrontale und parietale Kortex sowie das Striatum. Damit scheint dieses Paradigma auch zur Testung der funktionellen Integrität frontostriataler Regionen bei HD-Patienten und preHD geeignet zu sein (Wolf et al. 2007a; Wolf et al. 2009).

In der vorliegenden Längsschnittuntersuchung sollten die folgenden Hypothesen überprüft werden:

1. Über einen Zeitraum von zwei Jahren weisen preHD keine signifikanten Veränderungen der kognitiven Leistung auf.
2. Über einen Zeitraum von zwei Jahren weisen preHD keine signifikante Abnahme des Gehirnvolumens auf.
3. Über einen Zeitraum von zwei Jahren weisen preHD eine Abnahme der links dorsolateral präfrontalen Aktivierung auf.
4. Die fMRT ist hinsichtlich der Detektion früher Biomarker der präklinischen Phase eine sensitivere Methode als behaviorale Marker oder Marker der Gehirnstruktur.

2. Material und Methoden

2.1. Probanden

Im Rahmen der Erstuntersuchung wurden initial 16 präsymptomatische Mutationsträger mit einer molekulargenetisch gesicherten CAG-Expansion im HTT-Gen untersucht (Wolf et al. 2007a). Alle Probanden wurden mithilfe semi-strukturierter Interviews (DSM-IV-Kriterien) auf eine Achse-I oder Achse-II Störung hin untersucht. Eine detaillierte klinisch-neurologische Untersuchung erfolgte durch Fachärzte mit einer langjährigen klinischen und wissenschaftlichen Erfahrung auf dem Gebiet der HD. Alle preHD-Probanden wurden mithilfe der UHDRS untersucht (Huntington-Study-Group 1996) (siehe Tabelle 1). Zusätzlich wurden depressive Symptome mit dem Beck-Depressions-Inventar erfasst (BDI; Beck et al. 1961). Eine Fremdbeurteilungsskala zur Erfassung depressiver Symptome wurde in der Follow-up-Untersuchung verwendet (21-Item „Hamilton Depression Rating Scale“, HAMD; Hamilton 1960, 1967). Das Alter der preHD-Probanden zur Zeit der Erstmanifestation motorischer Symptome wurde gemäß der von Langbehn et al. (Langbehn et al. 2004) publizierten Formel geschätzt (= das Alter, in der die Wahrscheinlichkeit des Auftretens manifester klinischer Symptome 60% beträgt). Aus dieser Schätzung wurde anschließend ein „years to onset“ (YTO)-Wert berechnet, d. h. die Zeitspanne (in Jahren) bis zur Erstmanifestation motorischer Symptome. Der mittlere YTO-Wert für die preHD-Gruppe lag bei 19,5 Jahren. Damit befanden sich die Teilnehmer in einem vergleichsweise sehr frühen präsymptomatischen Stadium („far from onset“, vgl. Wolf et al. 2007a; Klöppel et al. 2009b; Nopoulos et al. 2011). Ausschlusskriterien bei preHD waren das gleichzeitige Vorliegen einer anderen neurologischen Erkrankung, einer Lernbehinderung oder eines schädlichen Gebrauchs bzw. einer Abhängigkeit von psychotropen Substanzen.

Zu Beginn der Studie bestand die gesunde Kontrollgruppe aus 16 Probanden, gematcht für Alter, Rechtshändigkeit und Bildungsniveau. Probanden mit einer neurologischen oder psychischen Störung (DSM-IV-TR Kriterien), akuter Suizidalität oder mit einer schweren somatischen Erkrankung wurden von der

Studie ausgeschlossen. Auch Schwangere, Personen mit einer primären Klaustrophobie oder einer anderweitigen Kontraindikation für eine MRT-Untersuchung wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

Von den initial 16 Kontrollpersonen und 16 preHD der Erstuntersuchung, standen 3 Personen aus der Kontrollgruppe (2 männliche und 1 weibliche Person, Altersmedian: 34 Jahre) und 3 preHD (3 männliche Probanden, Alter / Jahre bis zum Onset / CAG-repeat-Länge Median: 39/25/41) nicht mehr für eine Nachuntersuchung zur Verfügung. Die verbleibenden 13 Kontrollpersonen und 13 preHD wurden zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung (t1) und ca. 2 Jahre später im Rahmen eines Follow-Ups (t2, Follow-Up) untersucht (Kontrollen: $25,0 \pm 1,7$ Monate, preHD: $26,2 \pm 2,7$ Monate); s. a. Tabelle 1 für eine detaillierte Aufstellung demographischer und klinischer Variablen. Zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung waren alle 13 preHD unmediziert. In der Follow-up-Untersuchung wurde ein präsymptomatischer Teilnehmer mit Venlafaxin behandelt (mittlere Tagesdosis: 150 mg). Die Probanden der Kontrollgruppe waren unmediziert. Zum Studienbeginn lag das positive Votum der Ethikkommission der Universität Ulm vor. Gleichfalls lag vor Beginn der Untersuchung die Einverständniserklärung eines jeden Studienteilnehmers vor, nach einer vollständigen Beschreibung der Studienziele, des exakten Untersuchungsablaufs, einer Aufklärung über potenzielle Risiken einer MRT-Untersuchung und einer vollständigen Beschreibung der experimentellen Abläufe.

Tabelle 1: Demographische und klinische Daten

preHD: präsymptomatische Mutationsträger; SA: Standardabweichung; n. e.: nicht erhoben; CAG: Cytosin, Adenin, Guanin; UHDRS: Unified Huntington's Disease Rating Scale; BDI: Beck Depression Inventory; HAMD: Hamilton Depression Rating Scale

* t-Test für gepaarte Stichproben, a Oldfield (1971), b 60% Wahrscheinlichkeit - Langbehn et al. (2004)

	Gesunde Kontrollprobanden (n=13)		preHD (n=13)		p-Wert
	Mittelwert	SA	Mittelwert	SA	
Alter bei Erstuntersuchung (Jahre)	39.2	8.9	34.8	8.9	0.21
Bildungsniveau (Jahre)	15.2	2.6	14.6	2.2	0.57
Lateralitätsscore ^a (% rechts)	89.9	12.0	89.9	9.6	0.99
Geschlecht (männlich/weiblich)	9/4		6/7		
Anzahl der CAG-Repeats	n. e.		42.8	3.3	
Geschätzte Anzahl von Jahren bis zum motorischen Onset ^b (Erstuntersuchung)	n. e.		19.5	11.2	
UHDRS-motor-score (Erstuntersuchung/Follow-Up)	n. e.		1.2/3.4	2.1/2.7	0.04*
UHDRS-behavioural-score (Erstuntersuchung/Follow-Up)	n. e.		3.7/3.4	5.9/7.7	0.84*
UHDRS-cognitive-score (Erstuntersuchung/Follow-Up)	n. e.		321.1/329.0	46.0/37.7	0.21*
BDI score (Erstuntersuchung/Follow-Up)	1.5/1.0	2.0/1.4	6.4/3.8	5.9/4.4	0.01/0.04
HAMD (nur Follow-Up)	0.9	1.4	2.0	2.5	0.19

2.2. Neuropsychologische Tests

Es wurden insgesamt acht neuropsychologische Tests durchgeführt. Die neuropsychologische Testbatterie untersuchte das verbale und räumliche AG, exekutive Funktionen, inhibitorische Prozesse (die Fähigkeit der Suppression automatisierter Verhaltensweisen), die tonische und phasische Aufmerksamkeit

(„alertness“), sowie die geteilte Aufmerksamkeit („divided attention“). Zur Aufmerksamkeitsprüfung („alertness“ und „divided attention“) wurde eine computergestützte Testbatterie, die sogenannte Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP; Zimmermann u. Fimm 1994) verwendet.

2.2.1. Alertness

Der Begriff der „Alertness“ beschreibt eine basale Aufmerksamkeitsfunktion, die in zwei Subprozesse unterteilt werden kann. Unter der „tonischen Alertness“ wird ein allgemeiner Wachzustand beschrieben, der über die Zeit hinweg relativ konstant ist. Als „phasische Alertness“ wird die gezielte oder erhöhte Aufmerksamkeit bezeichnet, die durch einen bestimmten Stimulus, etwa einem Warnton, ausgelöst werden kann. Die Aufgabe des Probanden bei der Prüfung der tonischen Alertness war eine schnellstmögliche motorische Reaktion nach der Präsentation eines großen X. Bei der Testung der phasischen Alertness wurden den Probanden kurz vor Präsentation des Stimulus ein Warnton dargeboten. Die Reaktionsanforderung bestand auch hier in der schnellstmöglichen motorischen Reaktion auf den visuellen Stimulus. Ein Durchgang jedes Paradigmas bestand jeweils aus 20 Einzelreizen und – antworten. Als Testleistungsmaß wurde der Median der korrekten Reaktionszeiten registriert.

2.2.2. Geteilte Aufmerksamkeit

Für die Untersuchung dieser Funktion wurde ebenfalls die TAP verwendet (Zimmermann u. Fimm 1994). Hierbei wurden die Probanden angewiesen sich gleichzeitig auf einen visuellen und einen auditiven Reiz zu konzentrieren. Der visuelle Reiz bestand in der Darbietung eines Feldes, in dem in regelmäßigen Abständen Kreuze aufleuchteten. Sobald vier dieser Kreuze ein kleines Quadrat bildeten, sollte dies durch einen Tastendruck des Probanden bestätigt werden. Gleichzeitig hörte der Proband einen auditiven Reiz, der aus Tönen in abwechselnder Tonlage bestand (ein hoher und ein tiefer Ton). Wurden von der Testperson zwei hintereinander folgende Töne in derselben Tonlage wahrgenommen, sollte auch dies mit einem Tastendruck quittiert werden. Als

Testleistungsmaße wurden der Median der korrekten Reaktionszeiten und die Anzahl der Auslassungen registriert.

2.2.3. Verbales und räumliches Arbeitsgedächtnis

Das verbale AG wurde mit Hilfe der Zahlenspanne und das räumliche AG mit dem sogenannten „Corsi Block“ (Blockspanne) untersucht (Baddeley 2003).

Die Zahlenspanne unterteilte sich in eine Vorwärts- und in eine Rückwärtsbedingung. Bei der Zahlenspanne vorwärts wurde den Probanden bis zu neun Ziffern lange Zahlenfolgen in einer Frequenz von ca. 1 Hertz (1/s) vorgelesen, die der Teilnehmer im Anschluss in der richtigen Reihenfolge wiederholen musste. Durch diese Prozedur wird insbesondere die Fähigkeit des verbalen AG zur kurzzeitigen Speicherung von Informationen geprüft. In der Rückwärtsbedingung sollte die Testperson nach dem Vorlesen die Zahlenreihenfolge in umgekehrter Reihenfolge wiedergeben, wodurch sich insbesondere Manipulations- und Abgleichprozesse im AG prüfen lassen. Die Schwierigkeit des Tests wurde durch die Anzahl der zu merkenden Zahlen kontinuierlich gesteigert. Insgesamt waren dies max. 12 Durchgänge pro Bedingung. Zur Prüfung des räumlichen AG wurde der so genannte „Corsi-Block“ eingesetzt. Hierbei handelt es sich um eine Fläche auf der neun quadratische Würfel räumlich unregelmäßig angeordnet sind. Die Fläche dieser Würfel hat auf der dem Untersucher zugewandten Seite Nummerierungen. Die Aufgabe des Probanden war, sich die vom Untersucher angetippten Blöcke zu merken und wiederzugeben. Auch hier gab es eine Vorwärts- und eine Rückwärtsbedingung, analog zur Zahlenspanne.

2.2.4. Wisconsin Card Sorting Test

Die Fähigkeit der Umstellung durch neue Problemlösungsstrategien und die kognitive Flexibilität auf schnell veränderte Bedingungen wurde mit dem WCST geprüft (Grant u. Berg 1948). Dieser Test gilt als sensitives Instrument der exekutiven Leistung (Miller 2000). Im WCST musste die Testperson anhand drei vorgegebener Kriterien (Form, Farbe, Anzahl der abgebildeten Symbole) Karten

sortieren (siehe Abbildung 1). Die Zuordnung nach einem Kriterium sollte feedback-gestützt fortgeführt werden. Die experimentelle Manipulation des Tests bestand in einer Veränderung der Sortierkriterien nach jeweils sechs korrekten Durchgängen. Dabei musste der Proband das gerade noch angewandte Zuordnungsschema unterdrücken und zu einer anderen Strategie wechseln. In dieser Studie wurde auf die computergestützte Version des Wisconsin Card Sorting Test zurückgegriffen (Nelson 1976). Diese Variante des WCST besteht aus 48 Karten, maximal sechs Durchgängen und einem Maximum von fünf Kategoriewechseln. In die Beurteilung der Testleistung ging die Anzahl der Perseverationen, die Anzahl der erfolgreich abgeschlossenen Durchgänge und die Mittelwerte der Wechselkosten, die als ein Wert zur Evaluation der kognitiven Flexibilität gebraucht werden (Spitzer et al. 2001), mit ein.

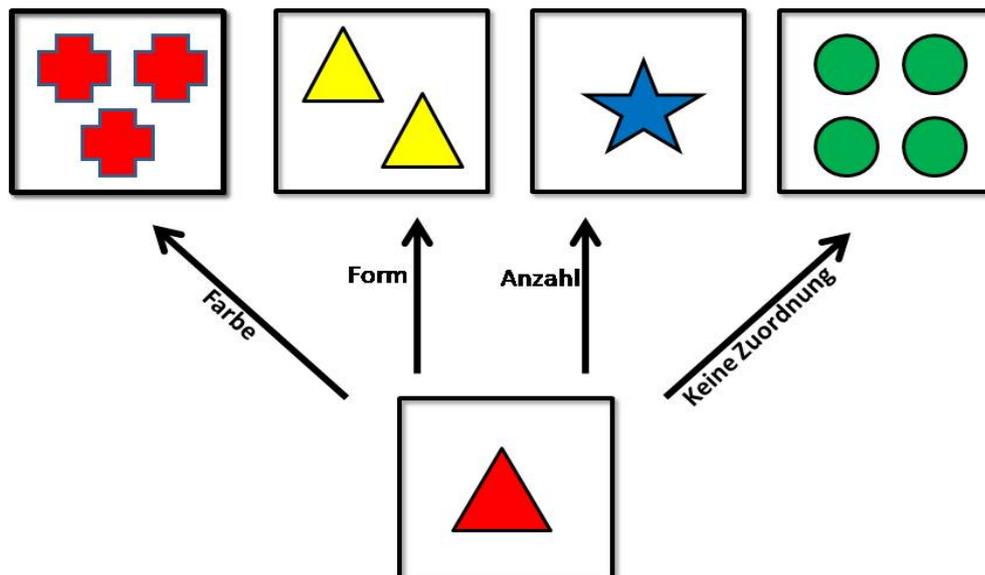


Abbildung 1: Mögliche Zuordnungen der Karten beim Wisconsin Card Sorting Test (modifiziert nach Grant u. Berg 1948)

2.2.5. Stroop-Test

Der sogenannte Stroop-Test (Stroop 1935) untersucht die Unterdrückung (Inhibition) präpotenter Antworten. Inhibitorische Leistungen sind kognitive Prozesse, die der Unterdrückung einer bestimmten Handlungstendenz und damit einer bereits initiierten Reaktion dienen (Seiferth et al. 2007). Der Stroop-Test wurde mithilfe einer computergestützten Version des Stroop-Farbe-Wort-Interferenztests (Perlstein et al. 1998) durchgeführt. Hierbei musste die Testperson die Schriftfarbe benennen, mit der das präsentierte Wort geschrieben war. Der Test sah drei Bedingungen vor: Eine kongruente Bedingung, mit Übereinstimmung zwischen Wortbedeutung und Farbpräsentation (z. B. **BLAU**), eine inkongruente Bedingung (z. B. **GELB**) und eine farblich unterschiedlich markierte Kontrollbedingung (z. B. **####**). In dieser Studie bestand der Test aus 20 Durchgängen pro Farbe und Bedingung. Als verhaltensrelevanter Parameter wurde der „Stroop-Effekt“ als Reaktionszeitdifferenz der korrekt durchgeführten inkongruenten vs. kongruenten Durchgänge berechnet (Stroop 1935).

2.3. Das fMRT-Aktivierungsparadigma

Eine Dysfunktion des AG konnte bisher sowohl bei manifest Erkrankten als auch bei preHD aufgezeigt werden (Snowden et al. 2001; Lemiere et al. 2004; Nehl et al. 2001; Lawrence et al. 2000). In rezenten Untersuchungen größerer preHD-Kohorten wurden AG-Defizite bereits bei preHD < 15 YTO aufgezeigt (Tabrizi et al. 2009; Tabrizi et al. 2011). Das in der Erstuntersuchung und in der Follow-up-Studie eingesetzte Paradigma (siehe Abbildung 2) ist eine modifizierte und parametrisierte Variante des sogenannten „Sternberg-Tests“ (Sternberg 1966). Mit der in der fMRT durchgeführten modifizierten Version des Tests (Wolf u. Walter 2005) wird nicht nur die reine Aufrechterhaltung („maintenance“) des Stimulusmaterials gefordert, sondern auch Manipulationsprozesse, die mit der funktionellen Integrität frontostriataler Regionen assoziiert sind (Wolf u. Walter 2005; Rypma et al. 1999).

Ein Einzeldurchgang des AG-Paradigmas bestand aus den nachfolgenden Prozessphasen: In der Stimulusperiode erscheinen für einen Zeitraum von 1500

ms drei graue Buchstaben auf dem Bildschirm. Ein, zwei oder drei dieser Buchstaben wurden für 500 ms durch Aufleuchten hervorgehoben. Während einer Zeitspanne von 6000 ms („Delay-Phase“) nach dem Aufleuchten der Stimuli, sollte sich der Proband ausschließlich von den hervorgehobenen Buchstaben den nächsten Buchstaben im Alphabet merken. Bei geringer AG-Auslastung (so genannte „Load-Stufe“ 1) leuchtete nur ein Buchstabe auf, bei der mittleren Auslastung von zwei Buchstaben (Load-Stufe 2) und bei hoher prozessualen Auslastung drei Buchstaben (Load-Stufe 3). Während der Wiedergabeperiode von 2000 ms wurde dem Teilnehmer ein Kleinbuchstabe präsentiert, und der Proband sollte per Tastendruck anzeigen, ob dieser Buchstabe einer von denen war die er sich zuvor als „nächsten Buchstaben im Alphabet“ merken sollte oder nicht. Die non-mnemonische Kontrollbedingung bestand aus einer überwiegend motorischen Anforderung. In der Stimulusphase wurden dem Probanden drei graue „X“ präsentiert. Dabei sollte sich der Proband in der Delay-Phase nichts explizit merken oder die Buchstaben manipulieren, sondern nur mit einem stereotypen Tastendruck auf das in der Wiedergabephase erscheinende kleine „x“ reagieren.

Vor der Untersuchung im fMRT wurde mit jedem Proband die Aufgabenstellung besprochen und an einem PC außerhalb des MR-Tomographen geübt. Es wurde für alle Load-Stufen, wie auch für die Kontrollbedingung, das gleiche Tasteneingabegerät verwendet.

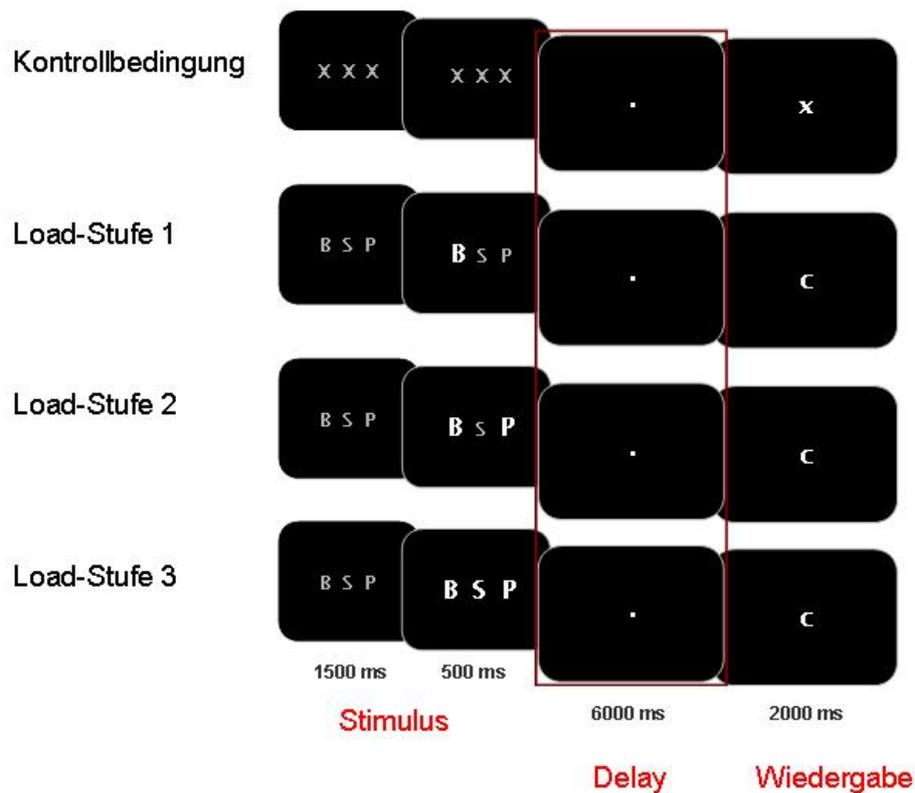


Abbildung 2: fMRT-Aktivierungsparadigma. Dargestellt sind die Durchgänge der Kontrollbedingung und der einzelnen AG-Load-Stufen (Load-Stufe 1-3)

In den verschiedenen Load-Stufen soll der Buchstabe „c“ als richtiger Folgebuchstabe von „B“ identifiziert werden. In der Stimulusperiode leuchtet einer, zwei oder alle drei von insgesamt drei Großbuchstaben auf. Der Proband muss sich nun die im Alphabet darauf folgenden Buchstaben merken. In der Wiedergabephase muss sich der Proband beim Aufleuchten eines kleinen Buchstabens entscheiden ob dies einer der zu merkenden Buchstaben war oder nicht.

Die Kontrollbedingung besteht aus einer überwiegend motorischen Anforderung. Hierbei soll der Proband sich nichts explizit merken oder die Buchstaben manipulieren, sondern nur mit einem stereotypen Tastendruck auf das in der Wiedergabenphase erscheinende kleine „x“ reagieren.

Für eine vollständige Beschreibung der Testinstruktion siehe Abschnitt 2.3. Rot umrandet: Delay-Periode von 6000 ms. Dieser Zeitabschnitt wurde in der fMRT-Einzelanalyse berücksichtigt.

AG: Arbeitsgedächtnis; fMRT: funktionelle Magnetresonanztomographie

2.4. Datenerhebung

2.4.1. Funktionelle Datenerhebung

Die funktionellen Daten wurden mithilfe eines 3-Tesla Kopf-MRT-Systems (Siemens MAGNETOM Allegra, Siemens, Erlangen, Deutschland) erhoben. Es wurden T2* - gewichtete Volumina (echoplanare Bildgebung, „echo planar imaging“, EPI) in axialer Ausrichtung mit einer Schichtführung von der Commissura anterior zur Commissura posterior erstellt (Repetitionszeit TR = 2400 ms, Echozeit TE = 35 ms, „field of view“ FoV = 192 mm, 64x64 Pixel, 28 Schichten, Schichtdicke 4 mm, Schichtlücke = 1 mm). Die Stimuli wurden über eine LCD-Videobrille präsentiert. Ein Visusabgleich war bei diesem System durch austauschbare Linsen möglich.

Das fMRT-Design war ein ereigniskorreliertes Protokoll mit randomisierten Jitterzeiten von $3600 \text{ ms} \pm 1200 \text{ ms}$ (d. h. $1,5 \pm 0,5 \text{ TR}$) zwischen den einzelnen Durchgängen („Trials“) (Wolf u. Walter 2005, Wolf et al. 2006, Wolf et al. 2007a). Ein Einzel-Trial dauerte $10 \text{ s} + 2,4\text{-}4,8 \text{ s}$. Die Reaktionszeiten (RT), sowie die Korrektheit der gegebenen Antworten auf die Aufgaben, wurden erfasst. Alle Probanden absolvierten insgesamt drei experimentelle Blöcke à 28 Einzel-Trials (insgesamt 164 EPI-Volumina pro Block). Die ersten 8 Aufnahmevolumina eines Blocks wurden vor der Datenanalyse verworfen, um gerätebedingten Äquilibrationseffekten zu begegnen.

2.4.2. Strukturelle Datenerhebung

Neben funktionellen Aufnahmen wurden während der gleichen MR-Session auch strukturelle Daten erhoben. Potenzielle Veränderungen der grauen Substanz bei preHD wurden mithilfe hoch auflösender struktureller Daten und einem ganzhirnbasierten, semi-automatisierten Analyseverfahren (so genannte „voxel-basierte Morphometrie“, VBM) (Ashburner u. Friston 2000) untersucht. Die Parameter der dreidimensionalen „magnetization prepared rapid gradient echo“ (3D-MP-RAGE) Sequenz waren: TE = 3,93 ms, TR = 2080 ms, Inversionszeit

TI = 1100 ms, FOV = 256; Schnittebene = axial, Schichtdicke = 1 mm, Auflösung = $1,0 \times 1,0 \times 1,0 \text{ mm}^3$, Anzahl der Schichten = 256.

2.5. Datenauswertung

2.5.1. Verhaltensdaten

2.5.1.1. Neuropsychologische Tests

Sowohl für die Erstuntersuchung als auch für die Follow-up-Untersuchung wurden Zwischengruppenanalysen mittels t-Tests ($p < 0,05$) durchgeführt. Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (preHD und Kontrollprobanden) über die Zeit wurden mithilfe einer Varianzanalyse (ANOVA) mit den Faktoren „Gruppe“ und „Zeit“ getestet. Veränderungen innerhalb der Gruppen wurden mithilfe von t-Tests für gepaarte Stichproben untersucht. Es wurde ein nominales Alphaniveau von $p < 0,05$ gewählt, gefolgt von einer Bonferroni-Korrektur ($p < 0,0042$).

2.5.1.2. fMRT-Verhaltensdaten

Die Testleistung in der fMRT wurde als Prozent korrekter Antworten/Bedingung erfasst („Korrektheit“), zusätzlich zu den bedingungsabhängigen Reaktionszeiten („RT“), angegeben in Millisekunden (ms). Zwischengruppenanalysen wurden unter Verwendung einer Varianzanalyse mit Messwiederholungen mit den Faktoren "Gruppe" und "Load" durchgeführt ($p < 0,05$). Zeitabhängige Effekte wurden anhand einer Varianzanalyse mit Messwiederholungen mit den Faktoren "Load", "Zeit" und "Gruppe" getestet ($p < 0,05$). Zeitabhängige Effekte innerhalb einer Gruppe wurden mittels einer ANOVA mit den Faktoren "Load" und "Zeit" getestet ($p < 0,05$). Als Post-hoc-Test wurde der Tukey-HSD-Test (honest significant distance [HSD] test) verwendet.

2.5.2. MRT-Datenanalyse

2.5.2.1. fMRT-Datenanalyse

Die funktionellen Daten wurden mit der Software SPM5 (Statistical Parametric Mapping, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London) und dem Computerprogramm MATLAB 7.3 (The MathWorks, Natick, Massachusetts, USA) analysiert.

Um die Daten aus dem fMRT zu validen Gruppenvergleichen heranziehen zu können, wurden folgende Korrekturmaßnahmen durchgeführt (so genanntes „data preprocessing“) (Goebel u. Kriegeskorte 2005).

1. Aufgrund des ereigniskorrelierten Designs wurde zunächst eine so genannte „slice time correction“ durchgeführt, d. h. ein Korrekturalgorithmus in SPM5 verwendet, der die zeitliche Homogenisierung der unterschiedlichen Messzeitpunkte einzelner Schichten vorsieht.
2. Die Bewegungskorrektur ist für fMRT-Daten zwingend erforderlich, da die Qualität eines Datensatzes u. a. durch das Ausmaß der Kopfbewegungen bestimmt wird. Kopfbewegungen können während der Untersuchung durch geeignete Maßnahmen vor Beginn des Experiments zwar minimiert werden, eine absolute Bewegungseinschränkung des Kopfes ist jedoch naturgemäß nicht möglich. Der in SPM5 implementierte Algorithmus zur Bewegungskorrektur sieht im Wesentlichen eine räumliche „Reorientierung“ der Daten im Sinne einer „Festkörpertransformation“ („rigid-body transformation“) vor. Die Transformation minimiert die quadrierte Summe der Abstandsdifferenzen eines Referenzvolumens (in der Regel das erste Volumen einer fMRT-Zeitreihe) und der jeweils nachfolgenden Volumina und verwendet eine Interpolation für die räumliche Homogenisierung der Volumina nach der Korrektur. Die sechs Parameter der Bewegungskorrektur (drei Translations- und drei Rotationsparameter) können im Rahmen der Einzelsubjektanalyse in das individuelle Modell als zusätzliche Prädiktoren einbezogen werden, so dass damit eine zweite Bewegungskorrektur der Daten erzielt werden kann.

3. Da zwischen einzelnen Probanden zum Teil erheblich Unterschiede in der Größe und der Form des Gehirns bestehen, müssen die individuellen fMRT-Daten einer Normalisierung unterzogen werden, damit in nachfolgenden Gruppenanalysen der Vergleich von Aktivierungsmustern innerhalb eines einheitlichen, dreidimensionalen Referenzraumes erfolgen kann. Der Normalisierungsschritt in SPM5 setzt die fMRT-Originalaufnahmen mithilfe einer räumlichen Transformationsmatrix in Bezug zu einer standardisierten anatomischen Vorlage („Template“). Das in SPM5 standardmäßig verwendet Template ist das Montreal Neurological Institute (MNI) Template, das auf einer Mittelung anatomischer Referenzaufnahmen gesunder Probanden basiert.

4. Die räumliche Glättung der Daten in SPM5 erfolgte durch die „Faltung“ jedes Voxels mit einem dreidimensionalen Gauß-Kernel. Dabei werden die Intensitäten eines Voxels mit den Intensitäten der unmittelbar benachbarten Voxel verrechnet, wobei der Beitrag eines einzelnen Voxels durch eine dreidimensionale Gauß-Verteilung bestimmt wird. Durch die Glättung der Daten können räumlich interindividuelle Aktivierungsunterschiede in einer Gruppenanalyse besser integriert werden, so dass dadurch die Sensitivität der nachfolgenden Gruppenstatistik erhöht wird.

2.5.2.1.1. Einzelsubjektanalysen (1st-Level-Analyse)

Nach der Vorverarbeitung der Daten erfolgten Einzelsubjektanalysen und Gruppenvergleiche, die mithilfe von SPM5 durchgeführt wurden. Aktivierungsunterschiede zwischen experimentell definierten Bedingungen wurden mit Verwendung des Allgemeinen Linearen Modells (ALM) überprüft, das im Rahmen der fMRT-Analyse in einer univariaten Form verwendet wird (Friston et al. 1995a). Bei der Einzelsubjektanalyse wird der zeitliche Signalverlauf eines Voxels mit einem Modell verglichen: Für jedes Voxel eines fMRT-Volumens wird der Zusammenhang zwischen der tatsächlich gemessenen Voxelzeitreihe (zeitlicher Verlauf des MR-Signals / kleinste Volumeneinheit [=Voxel]) und mehreren Modellfunktionen (auch als Regressoren bezeichnet) getestet. Das Modell wird durch das experimentelle Design (Anzahl der Stimuli / Bedingungen und deren exakte zeitliche Abfolge) und durch die Signalantwort nach einem Stimulus

bestimmt. Dabei wird die Ab- oder Anwesenheit eines Stimulus mit der variierenden hämodynamischen Antwort zu einer Funktion modelliert, die den zu erwartenden Zeitverlauf eines Voxel abbildet. Die Prädiktoren und die Voxelzeitreihen können in einer individuellen „Designmatrix“ erfasst werden (Friston et al. 1995a und 1995b).

Bei der Einzelsubjektanalyse wurden die Daten jeder einzelnen Testperson einer individuellen Auswertung unterzogen. In diese so genannte „1st-Level-Analyse“ wurden nur korrekt beantwortete Durchgänge berücksichtigt, inkorrekte Durchgänge wurden als gesonderte Regressoren zusammengefasst („regressor of no interest“) (Wolf und Walter 2005, Wolf et al. 2007a). Von Interesse waren die Aufrechterhaltungs- und Manipulationsvorgänge in der Delay-Phase, da in der Erstuntersuchung der Probanden Aktivierungsunterschiede in der Delay-Phase, nicht jedoch in der Stimulus- oder Wiedergabeperiode aufgezeigt wurden (Wolf et al. 2007a). Um die Aktivierung während der Delayphase zu erfassen, wurde dieses Intervall zunächst für jede Load-Stufe als ein begrenztes Intervall von 6000ms definiert; anschließend wurden in einer individuellen Designmatrix die vier unterschiedlichen Delay-Bedingungen (Kontrollbedingung, Load 1-3) als Regressoren (s. o.) eingefügt. Nieder- und hochfrequente Schwankungen des MR-Signals wurden über einen Hochpassfilter (137 s) und einen Gauß-Filter (4 s) berücksichtigt. Individuelle Kontraste wurden für diejenigen Bedingungen berechnet, die in den Zwischengruppenanalysen der Erstuntersuchung einen Aktivierungsunterschied (Kontrollen > preHD) im linken DLPFC aufzeigen konnten (Wolf et al. 2007a), d. h. für die Loadstufen 2 und 3 > Kontrollbedingung. Diese Kontraste und die korrespondierenden Aktivierungskarten wurden für jeden Probanden (preHD und Kontrollkollektiv) und für jeden Zeitpunkt (Erstuntersuchung und Follow-Up) erstellt.

2.5.2.1.2. Gruppenvergleiche (2nd-Level-Analyse)

Grundbedingung für diesen Analyseschritt waren die individuellen statistischen Karten der Kontraste Load 2 > Kontrollbedingung bzw. Load 3 > Kontrollbedingung. Pro Kontrast und Proband wurde auf der so genannten „zweiten (Analyse) Ebene“ („2nd level“ bzw. „random effects analysis“) ein Modell

erstellt, das über sämtliche Teilnehmer eines Experiments (oder zwischen zwei oder mehreren Probandengruppen) hinweg eine Generalisierung der statistischen Inferenz erlaubt. Die Kontraste wurden auch in diesen Analysen, analog zur 1st Level Analyse, in Vektoren überführt; im einfachsten Fall testete beispielsweise der Vektor [1 - 1] die Hypothese, dass in einer Bedingung oder in einer Gruppe die Gehirnaktivierung signifikant größer war als in einer anderen Bedingung oder einer anderen Vergleichsgruppe.

Für die Zwischengruppenvergleiche wurden mehrere separate Analysen durchgeführt. Zunächst wurden mithilfe von t-Tests gruppenspezifische „positive“ Aktivierungskarten für die im Abschnitt 2.5.2.2. aufgeführten Kontraste berechnet. Aus diesen Kontrasten wurde mithilfe von SPM5 eine „Aktivierungsmaske“ erstellt, um die nachfolgenden Zwischengruppenanalysen 1. auf positive, delayperioden-abhängige Aktivierungen zu beschränken, und 2. um sämtliche Regionen einzuschließen, die sowohl bei preHD als auch bei gesunden Kontrollprobanden aktiviert wurden. Das Alter der Probanden und die BDI-Summenwerte wurden als Kovariaten in eine Varianzanalyse mit den Faktoren „Gruppe“ und „Zeit“ einbezogen. Kontraste wurden für die Haupteffekte von „Gruppe“ und „Zeit“ sowie für die Interaktion „Load x Gruppe“ berechnet. Zeitabhängige Veränderungen der Aktivierung innerhalb einer Gruppe (preHD oder Kontrollen) wurden mithilfe von t-Tests untersucht. Für sämtliche 2nd-Level-Analysen wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,001$ unkorrigiert auf Voxel-Ebene und $p < 0,05$ korrigiert auf Cluster-Ebene bestimmt.

2.5.2.2. Strukturelle MRT-Datenanalyse

Die Analyse der strukturellen Daten erfolgte mithilfe von MATLAB 7.3 und einer SPM5-basierten Toolbox zur strukturellen Datenanalyse (Gaser 2012). Die strukturellen T1-Aufnahmen der Probanden wurden mittels der VBM (Ashburner u. Friston 2000) analysiert. Die VBM ist eine semi-automatisierte, untersucherunabhängige Methode, die mittels struktureller MRT-Aufnahmen Unterschiede in der zerebralen Morphologie ermitteln kann. Im ersten Schritt wurden die zerebralen morphologischen Strukturunterschieden der T1-Datensätze an ein Referenzgehirn angepasst. Danach wurde für jedes Voxel die

Wahrscheinlichkeit berechnet, graue Substanz, weiße Substanz oder Liquor darzustellen. Die daraus resultierenden Datensätze wurden mittels eines Gauß'schen Kernels von 8 mm Halbwertsbreite („full width at half maximum“) geglättet. Danach konnten mehrere Datensätze voxelweise überlagert werden, um somit lokale Unterschiede in der Verteilung der zerebralen Kompartimente bei den Probanden zu untersuchen (Ashburner u. Friston 2000).

Veränderungen über die Zeit wurden mithilfe eines ANOVA-Modells überprüft. Innerhalb der Gruppen (separate Analysen für Kontrollprobanden und preHD) wurden t-Tests überprüft. Als Signifikanzniveau wurde ein $p < 0,001$ gewählt (unkorrigiert auf Voxel-Ebene, $p < 0.05$ korrigiert auf Cluster-Ebene).

Die in dieser Arbeit aufgeführten stereotaktischen Koordinaten (siehe Tabelle 6) reflektieren jeweils das lokale Maximum einer anatomischen Region. Die anatomische Nomenklatur orientiert sich an den stereotaktischen und anatomischen Atlanten von Talairach und Tournoux (Talairach u. Tournoux 1988) und Duvernoy (Duvernoy 1999).

3. Ergebnisse

3.1. Probanden

Bei preHD zeigte sich nach zwei Jahren ein Anstieg des UHDRS Motor Scores ($p = 0,04$). Der BDI-Wert war sowohl zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung als auch zum Follow-Up bei preHD höher im Vergleich zur Kontrollgruppe (Erstuntersuchung: $p = 0,01$; Follow-Up: $p = 0,04$); siehe auch Tabelle 1.

3.2. Verhaltensdaten

3.2.1. Neuropsychologische Tests

Sowohl zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung als auch im Follow-Up unterscheidet sich die kognitive Leistung der Mutationsträger nicht signifikant von der Leistung der Kontrollprobanden. Detaillierte statistische Angaben und p-Werte sind in Tabelle 2a und 2b dargestellt. Zeitabhängige Effekte konnten weder bei Kontrollprobanden noch bei preHD aufgezeigt werden (siehe Tabelle 3).

Tabelle 2a: Neuropsychologische Testergebnisse der Erstuntersuchung

preHD: präsymptomatische Mutationsträger; SA: Standardabweichung; tAL: tonische Alertness; pAL: phasische Alertness; GA-RT: Reaktionszeit bei geteilter Aufmerksamkeit; GA-FN: Auslassungen (falsch negativ) bei geteilter Aufmerksamkeit; ZS-vor: Zahlenspanne vorwärts; ZS-rück: Zahlenspanne rückwärts; BS-vor: Blockspanne vorwärts; BS-rück: Blockspanne rückwärts; WCST-Pers: Anzahl der Perseverationen im Wisconsin Card Sorting Test; WCST-Kat: Anzahl der erfolgreich abgeschlossenen Durchgänge; WCST-sc: switch costs; Stroop-RT: Stroop-Effekt der Reaktionszeiten

Erstuntersuchung (t1)	Gesunde Kontrollprobanden (n = 13)		preHD (n = 13)		
	Mittelwert	SA	Mittelwert	SA	p-Wert (unkorr.)
tAL	223.7 ms	43.0 ms	228.0 ms	31.1 ms	0.77
pAL	216.7 ms	39.7 ms	224.2 ms	32.4 ms	0.60
GA-RT	636.3 ms	92.7 ms	642.3 ms	68.2 ms	0.85
GA-FN	0.6	0.9	1.2	1.4	0.18
ZS-vor	10.5	1.9	9.2	2.2	0.11
ZS-rück	7.9	1.4	6.6	2.6	0.12
BS-vor	8.2	1.7	7.0	2.1	0.14
BS-rück	7.3	1.5	6.8	2.6	0.55
WCST-Pers	0.7	1.4	0.6	1.2	0.87
WCST-Kat	6.0	0.0	5.7	1.1	0.30
WCST-sc	2.5 s	2.2 s	2.2 s	1.5 s	0.70
Stroop-RT	105.7 ms	59.0 ms	68.5 ms	78.2 ms	0.18

Tabelle 2b : Neuropsychologische Testergebnisse des Follow-Ups

preHD: präsymptomatische Mutationsträger; SA: Standardabweichung; tAL: tonische Alertness; pAL: phasische Alertness; GA-RT: Reaktionszeit bei geteilter Aufmerksamkeit; GA-FN: Auslassungen (falsch negativ) bei geteilter Aufmerksamkeit; ZS-vor: Zahlenspanne vorwärts; ZS-rück: Zahlenspanne rückwärts; BS-vor: Blockspanne vorwärts; BS-rück: Blockspanne rückwärts; WCST-Pers: Anzahl der Perseverationen im Wisconsin Card Sorting Test; WCST-Kat: Anzahl der erfolgreich abgeschlossenen Durchgänge; WCST-sc: switch costs; Stroop-RT: Stroop-Effekt der Reaktionszeiten

* der Unterschied war nach Bonferroni-Korrektur nicht mehr statistisch signifikant

Follow-Up (t2)	Gesunde Kontrollprobanden (n = 13)		preHD (n = 13)		p-Wert (unkorr.)
	Mittelwert	SA	Mittelwert	SA	
tAL	210.2 ms	30.8 ms	230.1 ms	38.1 ms	0.16
pAL	201.4 ms	26.3 ms	217.3 ms	29.0 ms	0.16
GA-RT	627.7 ms	68.0 ms	645.1 ms	79.6 ms	0.55
GA-FN	1.4	1.4	1.2	1.4	0.78
ZS-vor	10.4	0.9	9.2	1.6	0.02*
ZS-rück	9.1	1.9	7.8	2.4	0.13
BS-vor	7.9	1.0	8.2	2.2	0.73
BS-rück	7.2	1.7	7.5	2.4	0.71
WCST-Pers	0.5	1.1	0.5	1.0	0.85
WCST-Kat	6.0	0.0	5.9	0.3	0.33
WCST-sc	1.2 s	0.9 s	2.1 s	1.3 s	0.07
Stroop-RT	79.5 ms	56.0 ms	51.7 ms	81.2 ms	0.32

Tabelle 3: Zwischengruppenanalyse der neuropsychologischen Testergebnisse: Effekte von „Gruppe“ und „Zeit“ sowie Interaktionseffekte „Gruppe x Zeit“

tAL: tonische Alertness; pAL: phasische Alertness, GA-RT: Reaktionszeit bei geteilter Aufmerksamkeit; GA-FN: Auslassungen (falsch negativ) bei geteilter Aufmerksamkeit; ZS-vor: Zahlenspanne vorwärts; ZS-rück: Zahlenspanne rückwärts; BS-vor: Blockspanne vorwärts; BS-rück: Blockspanne rückwärts; WCST-Pers: Anzahl der Perseverationen im Wisconsin Card Sorting Test; WCST-Kat: Anzahl der erfolgreich abgeschlossenen Durchgänge; WCST-sc: switch costs; Stroop-RT: Stroop-Effekt der Reaktionszeiten

* der Unterschied war nach Bonferroni-Korrektur nicht mehr statistisch signifikant

Test	Gruppe	Zeit	Interaktion Gruppe x Zeit
tAL	F(1, 48) = 1.46, p = .23	F(1, 48) = .33, p = .57	F(1, 48) = .62, p = .44
pAL	F(1, 48) = 1.71, p = .20	F(1, 48) = 1.53, p = .22	F(1, 48) = .22, p = .64
GA-RT	F(1, 48) = .30, p = .59	F(1, 48) = .02, p = .89	F(1, 48) = .07, p = .79
GA-FN	F(1, 48) = .42, p = .52	F(1, 48) = 1.17, p = .28	F(1, 48) = 1.17, p = .28
ZS-vor	F(1, 48) = 7.75, p = .008*	F(1, 48) = .06, p = .81	F(1, 48) = .01, p = .94
ZS-rück	F(1, 48) = 1.41, p = .24	F(1, 48) = 1.81, p = .19	F(1, 48) = 1.06, p = .31
BS-vor	F(1, 48) = .82, p = .37	F(1, 48) = .82, p = .37	F(1, 48) = 1.87, p = .18
BS-rück	F(1, 48) = .02, p = .89	F(1, 48) = .29, p = .60	F(1, 48) = .45, p = .51
WCST-Pers	F(1, 48) = .04, p = .85	F(1, 48) = .18, p = .67	F(1, 48) = .002, p = .96
WCST-Kat	F(1, 48) = 1.47, p = .23	F(1, 48) = .53, p = .47	F(1, 48) = .53, p = .47
WCST-sc	F(1, 48) = .43, p = .52	F(1, 48) = 2.29, p = .14	F(1, 48) = 1.75, p = .19
Stroop-RT	F(1, 48) = 2.85, p = .10	F(1, 48) = 1.25, p = .27	F(1, 48) = .06, p = .81

3.2.2. fMRT-Verhaltensdaten

Die Parameter der fMRT-Testleistung sind in den Tabellen 4a und 4b dargestellt. Die detaillierte Statistik wird in den Tabellen 5a und 5b präsentiert.

3.2.2.1. Reaktionszeiten

Mit ansteigender AG-Auslastung zeigte sich eine signifikante längere RT. Dieser Effekt konnte unabhängig vom Untersuchungszeitpunkt sowohl bei Kontrollprobanden als auch bei preHD aufgezeigt werden (siehe Tabelle 4a und 4b). Zum Zeitpunkt der Follow-up-Untersuchung zeigte sich eine signifikante Interaktion von Gruppe x Load ($p = 0,02$), wobei sich Post-hoc-Tests als nicht signifikant erwiesen. Die zeitabhängigen Gruppeneffekte und die Interaktionseffekte waren nicht signifikant (siehe Tabelle 5 a und 5b).

3.2.2.2. Korrektheit

Mit ansteigender AG-Auslastung zeigte sich gleichzeitig eine Abnahme der korrekt erinnerten Stimuli. Dieser Effekt konnte unabhängig vom Untersuchungszeitpunkt sowohl bei Kontrollprobanden als auch bei preHD aufgezeigt werden (siehe Tabelle 4a und 4b). Die modellabhängigen Haupteffekte und die Interaktionseffekte (siehe auch Abschnitt 2.5.1.2.) waren nicht signifikant (siehe Tabelle 5a und 5b).

Tabelle 4a: Reaktionszeiten von gesunden Kontrollprobanden im fMRT-Paradigma zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung (t1) und zum Follow-Up (t2)

fMRT: funktionelle Magnetresonanztomographie; RT: Reaktionszeiten in Millisekunden; Korrektheit: Anteil korrekter Antworten im fMRT-Paradigma in Prozent; MW: Mittelwert; SA: Standardabweichung; preHD: präsymptomatische Mutationsträger

Bedingung	Gesunde Kontrollprobanden (n=13)							
	Erstuntersuchung (t1)				Follow-Up (t2)			
	RT		Korrektheit		RT		Korrektheit	
	MW	SA	MW	SA	MW	SA	MW	SA
Kontrolle	428.4	110.4	100.0	0.0	445.1	142.8	100.0	0.0
Load-Stufe 1	740.4	167.0	96.3	5.2	671.5	129.9	98.2	3.1
Load-Stufe 2	855.5	186.8	93.4	5.7	762.7	104.9	96.0	3.8
Load-Stufe 3	954.6	194.7	87.2	10.9	895.6	146.3	90.1	8.1

Tabelle 4b: Reaktionszeiten von präsymptomatischen Mutationsträgern im fMRT-Paradigma zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung (t1) und zum Follow-Up (t2)

fMRT: funktionelle Magnetresonanztomographie; RT: Reaktionszeiten in Millisekunden; Korrektheit: Anteil korrekter Antworten im fMRT-Paradigma in Prozent; MW: Mittelwert; SA: Standardabweichung; preHD: präsymptomatische Mutationsträger

Bedingung	preHD (n=13)							
	Erstuntersuchung (t1)				Follow-Up (t2)			
	RT		Korrektheit		RT		Korrektheit	
	MW	SA	MW	SA	MW	SA	MW	SA
Kontrolle	515.6	147.6	97.8	7.9	428.6	79.5	99.6	1.3
Load-Stufe 1	800.1	127.5	93.4	10.9	679.2	105.8	96.3	4.4
Load-Stufe 2	927.7	132.4	92.3	9.0	857.4	152.4	95.2	5.1
Load-Stufe 3	1080.3	160.6	84.6	10.7	1001.0	186.9	90.1	8.8

Tabelle 5a und 5b: Zwischengruppenanalysen der fMRT-Verhaltensdaten

fMRT: funktionelle Magnetresonanztomographie; RT: Reaktionszeit

Tabelle 5a

	Load-Effekt	Gruppen-Effekt	Load x Gruppe Interaktion
Erstuntersuchung: RT	F(3, 72) = 162.93, p = 0.00	F(1, 24) = 2.72, p = 0.11	F(3, 72) = 0.63, p = 0.61
Erstuntersuchung: Korrektheit	F(3, 72) = 25.37, p = 0.00	F(1, 24) = 0.67, p = 0.42	F(3, 72) = 0.13, p = 0.94
Follow-Up: RT	F(3, 72) = 178.57, p = 0.00	F(1, 24) = 2.72, p = 0.30	F(3, 72) = 3.53, p = 0.02
Follow-Up: Korrektheit	F(3, 72) = 20.06, p = 0.00	F(1, 24) = 0.33, p = 0.57	F(3, 72) = 0.19, p = 0.91

Tabelle 5b

	Load x Gruppe	Load x Zeit	Gruppe x Zeit	Load x Gruppe x Zeit
RT	F(3, 144)=2.63, p=0.05	F(3, 144) =1.09, p=0.35	F(1, 48)=0.31, p=0.58	F(3, 144)=1.18, p=0.32
Korrektheit	F(3, 144)=0.20, p=0.90	F(3, 144)=0.91, p=0.44	F(1, 48)=0.24, p=0.62	F(3, 144)=0.11, p=0.95

3.3. MRT-Ergebnisse

3.3.1. Ergebnisse der funktionellen Bildgebung

Sowohl bei gesunden Probanden als auch bei preHD zeigte sich als Haupteffekt der zunehmenden Auslastung des AG eine Aktivierung eines kortikalen und subkortikalen Netzwerkes, einschließlich des bilateralen dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC; BA 9, 46), des ventrolateralen präfrontalen Kortex (VLPFC; BA 44, 45, 47), des linken anterioren präfrontalen Kortex (BA 10), des prämotorischen Kortex, der supplementär motorischen Region, des bilateralen superioren Kortex, des inferioren parietalen Kortex, des bilateralen Striatums und des Cerebellums (siehe Abbildung 3).

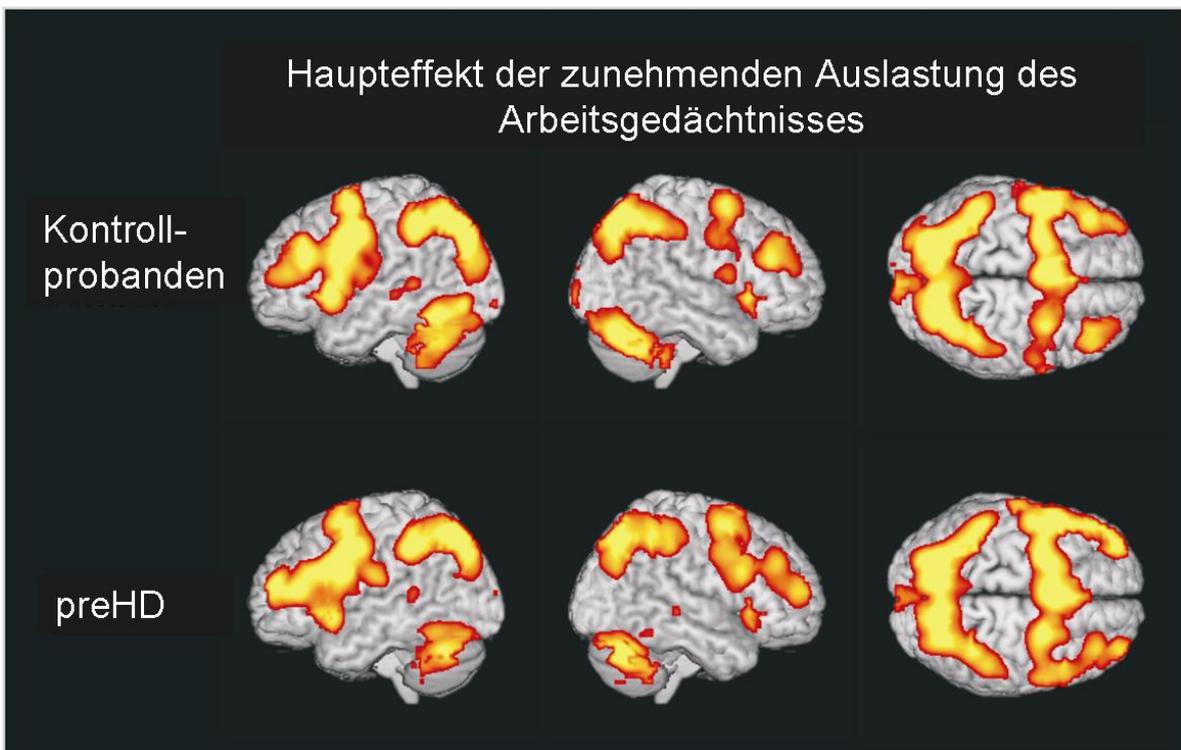


Abbildung 3: Aktivierung eines kortikalen und subkortikalen Netzwerkes bei zunehmender Auslastung des AG bei Kontrollprobanden (oben) und preHD (unten)

AG: Arbeitsgedächtnis; preHD: präsymptomatische Mutationsträger

Mit steigender AG-Auslastung, d. h. bei der Prozessierung von zwei und drei Buchstaben (Load 2 und Load 3) zeigten preHD eine signifikant niedrigere Aktivierung des linken DLPFC im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Dieser Effekt konnte sowohl in der Erstuntersuchung als auch im Follow-Up nachgewiesen werden (siehe Abbildung 4 und Tabelle 6). Eine signifikante Abnahme der dorsolateral präfrontalen Aktivierung bei preHD konnte jedoch nicht bestätigt werden. Die Haupteffekte von Zeit und Gruppe sowie die Interaktion „Gruppe x Zeit“ wiesen keine signifikanten Aktivierungsbefunde auf.

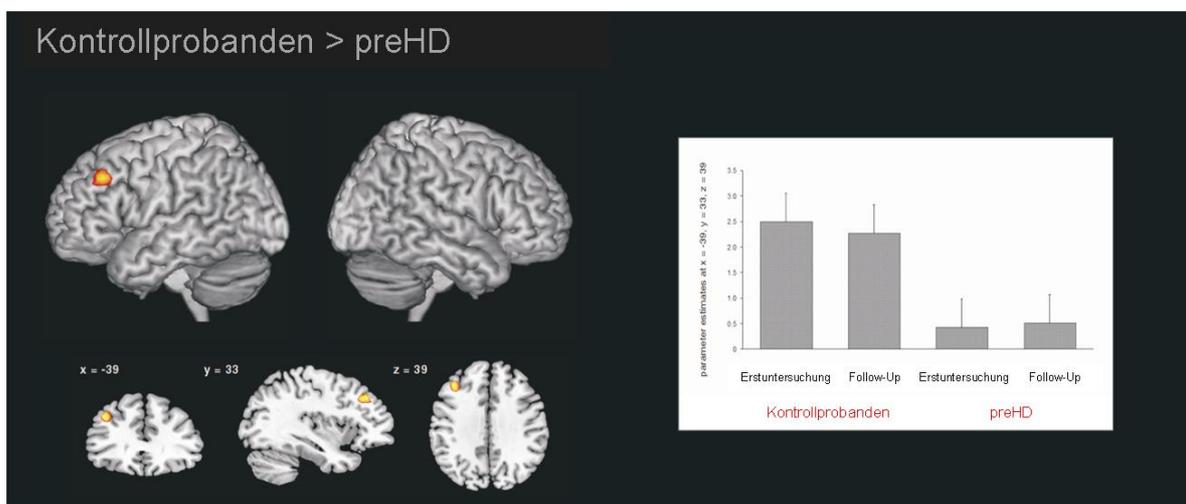


Abbildung 4: Links: Die linke DLPFC Region zeigt eine Minderaktivierung bei preHD im Vergleich zu gesunden Probanden

Ergebnisse der 2nd-Level ANCOVA unter Einschluss der 1st-Level-Kontraste für "Load-Stufe 3 > Kontrollbedingung" ($p < 0.001$ unkorrigiert auf Voxel-Ebene, $p < 0.05$ korrigiert auf Cluster-Ebene)

Rechts: Der mittlere Aktivierungseffekt (geschätzter β -Parameter) im linken DLPFC (BA 9, $x = -39$, $y = 33$, $z = 39$, $Z = 4,26$) bei preHD und Kontrollprobanden

DLPFC: dorsolateraler präfrontaler Kortex; preHD: präsymptomatische Mutationsträger; x, y und z sind die Talairach-Koordinaten des jeweiligen Schnittbildes

3.3.2. VBM-Ergebnisse

Zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung zeigten preHD im Vergleich zu den Kontrollprobanden ein vermindertes Volumen der grauen Substanz (GSV) im linken Lobulus parietalis inferior (BA 40), im rechten Precuneus (BA 7) und in der

linken Insula. In der Folgeuntersuchung zeigten preHD ein geringeres GSV im linken Lobulus parietalis inferior (BA 40), im rechten Precuneus (BA 7), in der linken Insula, im posterioren Cingulum (BA 31) und im linken medialen frontalen Kortex (BA 10). Siehe auch Abbildung 5 sowie Tabelle 6. Der Zeiteffekt und der Interaktionseffekt Gruppe x Zeit erbrachte kein signifikantes Ergebnis. Innerhalb der Gruppen fand sich keine signifikante Veränderung des GSV im Verlauf (Erstuntersuchung vs. Follow-Up und vice versa).

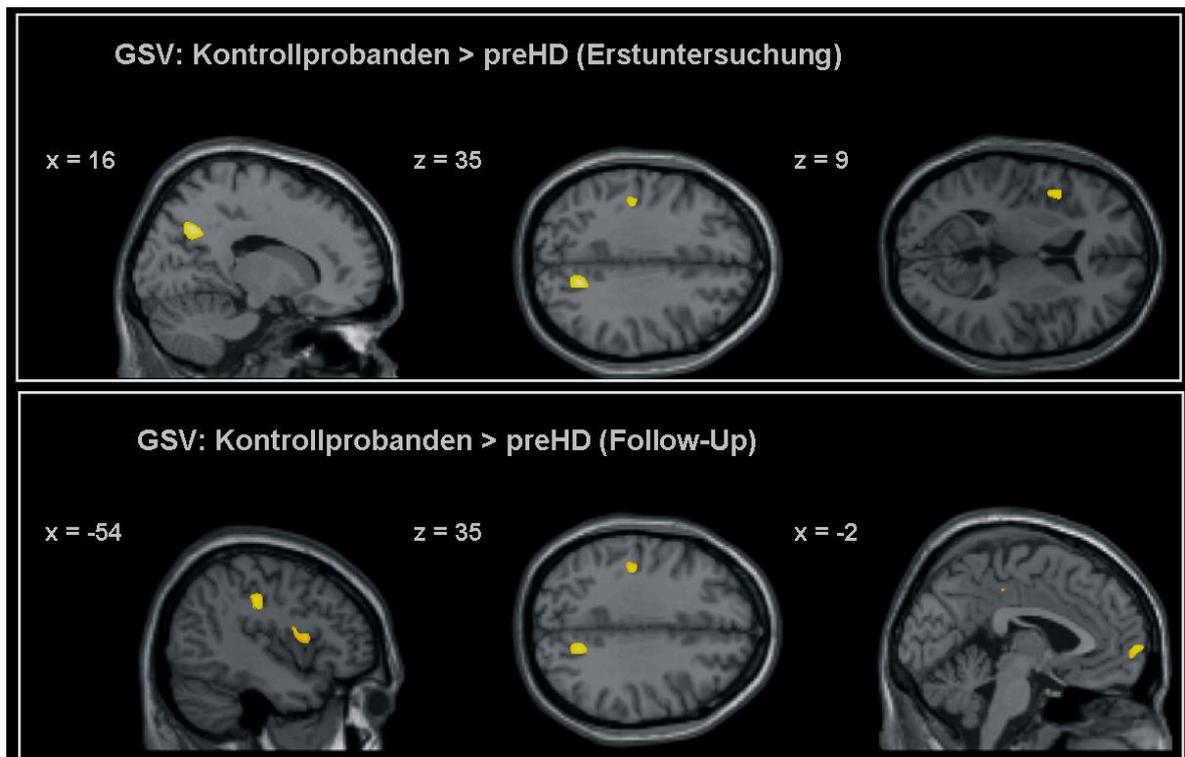


Abbildung 5: Regionen mit niedrigerem Volumen der grauen Substanz bei preHD bei Erstuntersuchung (oben) und Follow-Up (unten)

Ergebnisse der 2nd-Level ANCOVA, ($p < 0.001$ unkorrigiert auf Voxel-Ebene, $p < 0.05$ korrigiert auf Cluster-Ebene)

GSV: Volumen der grauen Substanz; preHD: präsymptomatische Mutationsträger

Ergebnisse

Tabelle 6: Gehirnregionen mit signifikant niedrigerer Aktivierung und geringerem Volumen bei preHD im Vergleich zu Kontrollprobanden. Links: Erstuntersuchung; Rechts: Follow-Up
 Ergebnisse der volumetrischen (VBM) 2nd-Level-Analyse, $p < 0.001$ (unkorrigiert auf Voxel-Ebene, $p < 0.05$ korrigiert auf Cluster-Ebene)

preHD: präsymptomatische Mutationsträger; BA = Brodmann Areal

		Kontrollprobanden > preHD (Erstuntersuchung)					Kontrollprobanden > preHD (Follow-Up)				
		anatomische Lokalisation	x	y	z	Z-Wert	anatomische Lokalisation	x	y	z	Z-Wert
Load-Stufe 2	linker Gyrus frontalis medius (BA 9)		-39	33	36	4.37	linker Gyrus frontalis medius (BA 9)	-39	27	36	4.06
Load-Stufe 3	linker Gyrus frontalis medius (BA 9)		-39	33	36	4.47	linker Gyrus frontalis medius (BA 9)	-39	36	36	4.37
Volumen der grauen Substanz (GSV)	linker Lobulus parietalis inferior (BA 40)		-54	-30	30	4.95	linker Lobulus parietalis inferior (BA 40)	-54	-30	31	5.13
	rechter Precuneus (BA 7)	16	-62	35	4.54	rechter Precuneus (BA 7)	16	-62	35	5.02	
	linke Insula	-43	10	9	3.88	linke Insula	-36	11	13	3.67	
						posteriorer cingulärer Cortex (BA 31)	1	-30	44	3.84	
						linker medialer frontaler Kortex (BA 10)	-2	65	2	4.18	

4. Diskussion

In dieser Längsschnittstudie wurden in einem Kollektiv klinisch präsymptomatischer Genmutationsträger mehrere potentielle Marker der HD untersucht, um potenzielle krankheitsassoziierte Veränderungen über die Zeit zu erfassen. Mutationsträger und gesunde Kontrollen wurden innerhalb eines Zweijahreszeitraumes zweimalig untersucht. Dabei wurden klinische, kognitiv-behaviorale und neuronale Parameter erfasst. Die Studie erbrachte drei Hauptbefunde, die in den nachfolgenden Abschnitten gesondert diskutiert werden sollen:

Kognitive Befunde: PreHD wiesen im Vergleich zu gesunden Kontrollen in sämtlichen untersuchten neurokognitiven Domänen eine intakte Testleistung auf, die sowohl in der Erstuntersuchung als auch im Follow-up objektiviert werden konnte. Bei preHD zeigten sich keine verlaufsensitiven Veränderung der kognitiven Leistung.

Strukturelle Befunde: PreHD wiesen sowohl in der Erstuntersuchung als auch im Follow-up regional spezifische Veränderungen der kortikalen grauen Substanz auf. Eine regional umschriebene Abnahme des Gehirnvolumens konnte jedoch im Verlauf nicht aufgezeigt werden.

Funktionelle Befunde: PreHD wiesen sowohl in der Erstuntersuchung als auch im Follow-up regional eine Minderaktivierung des linken DLPFC auf. Im Verlauf konnte jedoch eine weitere Aktivierungsabnahme des DLPFC nicht bestätigt werden.

4.1. Kognitive Befunde

Kognitive Defizite sind ein Kernsymptom der (motorisch) manifesten Huntington-Krankheit. Bei preHD konnten kognitive Defizite jedoch nicht immer konsistent nachgewiesen werden. So konnten beispielsweise mehrere Querschnittsuntersuchungen über unspezifische Veränderungen der Verarbeitungsgeschwindigkeit auch eine Dysfunktion attentionaler Funktionen, des

Arbeitsgedächtnisses, des episodischen Gedächtnisses oder der exekutiven Leistung nachweisen (Hahn-Barma et al. 1998; Lawrence et al. 1996; Snowden et al. 2002). Diesen Untersuchungen gegenüber stehen jedoch auch eine Vielzahl negativer Ergebnisse (Brandt et al. 2008; Brandt et al. 2002; Campodonico et al. 1996; Wolf et al. 2007a). Ähnlich heterogene Befunde zeigen auch Longitudinaluntersuchungen der kognitiven Leistung bei preHD (Lemiere et al. 2004; Snowden et al. 2001; Solomon et al. 2008; Tabrizi et al. 2009; Tabrizi et al. 2011).

Im Einklang stehend mit früheren Untersuchungen zur Neurokognition bei preHD (Brandt et al. 2008; Brandt et al. 2002; Campodonico et al. 1996) zeigte auch das in dieser Studie untersuchte preHD-Kollektiv im Vergleich mit gesunden Kontrollprobanden eine intakte kognitive Leistung auf. Auch konnte keine mit der Krankheitsprogression assoziierte Veränderung der Kognition über einen Zeitraum von zwei Jahren bestätigt werden.

Die Auswahl der neuropsychologischen Testbatterie dieser Studie wurde in Übereinstimmung mit mehreren Quer- und Längsschnittsuntersuchungen zur Kognition bei preHD vorgenommen (z. B. Lawrence et al. 1998; Lemiere et al. 2004; Stout et al. 2007; Verny et al. 2007; Campodonico et al. 1996; Brandt et al. 2002; Brandt et al. 2008). Dabei konzentrierte sich die Erfassung kognitiver Leistungen wesentlich auf diejenigen Domänen, die mit der Integrität der frontostriatalen Funktion assoziiert sind (Cabeza u. Nyberg 2000), etwa geteilte Aufmerksamkeit, verbales und räumliches Arbeitsgedächtnis und exekutive Funktionen. Diese Bereiche sollten sich, so die Grundannahme der Studie, unter Berücksichtigung der bekannten striatalen und frontalen Neuropathologie bei preHD und der progressiven striatalen Atrophie im Verlauf der Erkrankung auch als verlaufssensitiv erweisen (Lemiere et al. 2004). Diese Hypothese konnte jedoch in der vorliegenden Untersuchung nicht bestätigt werden. Als bedeutsame Gründe für die negativen kognitiven Verlaufsbefunde könnten daher neben der vergleichsweise moderaten Probandenzahl dieser Studie 1. die Länge des Follow-up Intervalls, 2. die heterogene Progression klinischer und behavioraler Merkmale, und 3. der zeitliche Abstand des preHD-Kollektivs bis zum geschätzten Beginn der motorischen Symptome diskutiert werden.

Es wäre etwa möglich, dass ein Follow-up-Intervall von 2 Jahren nicht ausreichend lange gewesen sein könnte, um signifikante Veränderungen der kognitiven Leistung in diesem preHD-Kollektiv zu erfassen. Im Hinblick auf den Beobachtungszeitraum kann jedoch festgehalten werden, dass in der bisher verfügbaren Literatur zumeist Follow-Up-Intervalle zwischen 2 und 4 Jahre verwendet wurden (Kirkwood et al. 1999; Lemiere et al. 2004; Campodonico et al. 1996; Witjes-Ane et al. 2007; Tabrizi et al. 2009; Tabrizi et al. 2011). Auch innerhalb eines Zeitraums von > 2 Jahren konnten krankheitsassoziierte kognitive Veränderungen bei preHD nicht immer konsistent aufgezeigt werden (Campodonico et al. 1996; Witjes-Ane et al. 2007), so dass alleine die Länge des Follow-Up-Intervalls zur Erklärung negativer Befunde nicht ausreichend erscheint. Es ist bemerkenswert, dass bisher nur eine Studie zur kognitiven Funktion bei preHD einen wesentlich längeren Nachbeobachtungszeitraum nutzte (ca. 10 Jahre). Solomon und Mitarbeiter konnten dabei insbesondere auf Veränderungen der psychomotorischen Verarbeitungsgeschwindigkeit in Abhängigkeit von der klinischen Phänokonversion verweisen (Solomon et al. 2008), d. h., dass die Domäne der Verarbeitungsgeschwindigkeit bei denjenigen Probanden ausgeprägtere Veränderungen über die Zeit aufwies, bei denen innerhalb des zehnjährigen Beobachtungszeitraums auch die klinische Diagnose einer HD gestellt werden konnte. Die klinisch-interventionelle Relevanz deutlich längerer Beobachtungszeiträume (d. h. von ca. einem Jahrzehnt) ist jedoch fragwürdig, da der Einsatz neurokognitiver oder neuronaler Marker im Rahmen klinischer Studien von kürzerer Dauer wünschenswert wäre.

Im Einklang mit Querschnittsuntersuchungen und Längsschnittstudien kürzerer Zeitdauer weisen auch die Befunde der 10 Jahres-Follow-Up-Studie darauf hin, dass in der präsymptomatischen Phase der Krankheit nicht alle kognitiven Funktionen gleichmäßig betroffen sein dürften, und dass ein mit der Krankheitsprogression assoziierter Funktionsverluste nicht alle kognitiven Domänen gleichermaßen betrifft (Solomon et al. 2008). So konnten z. B. Veränderungen der psychomotorischen Verarbeitungsgeschwindigkeit während einer relativ frühen präsymptomatischen Phase beobachtet werden, wohingegen es so scheint, dass sich Arbeitsgedächtnisdefizite und eine Störung der exekutiven Funktion erst mit abnehmendem zeitlichen Abstand zum motorischen

Beginn der Krankheit manifestieren (Nehl et al. 2001; Snowden et al. 2002). Zudem kann auch das Muster der kognitiven Veränderungen über die Zeit hinweg variieren: So konnte z. B. nach 2,5 Jahren eine Abnahme verbaler und visuell-räumlicher Funktionen aufgezeigt werden - bei ansonsten unveränderten kognitiven Subdomänen (Lemiere et al. 2004). Auch können im Querschnitt erhobene Veränderungen der Kognition über einen Beobachtungszeitraum von 3 Jahren relativ stabil bleiben (Witjes-Ane et al. 2007). Krankheitsassoziierte kognitive Veränderungen über die Zeit scheinen auch nicht über sämtliche kognitiven Domänen hinweg einer linearen Funktion zu folgen. Die Daten der 10 Jahres-Follow-up-Studie (Solomon et al. 2008) zeigen beispielsweise, dass preHD in der frühen präsymptomatischen Phase (ca. 20 Jahre vor dem geschätzten Beginn motorischer Symptome), einen zeitlich deutlich verzögerten Verlust der kognitiven Leistungsfähigkeit aufweisen, der mit abnehmendem zeitlichen Abstand zum motorischen Onset überproportional zunimmt. Ähnliche Befunde erbrachte eine Untersuchung von Rupp und Mitarbeitern, die für bestimmte kognitive Domänen (einfache Reaktionszeittests und Tests zur Bestimmung der psychomotorischen Verarbeitungsgeschwindigkeit) in Abhängigkeit von der frühen vs. späteren präsymptomatischen Phase der Krankheit unterschiedliche Progressionsraten aufzeigen konnten (Rupp et al. 2009). Das in dieser Studie untersuchte preHD-Kollektiv lässt aber auch die Frage weitgehend offen, ob und inwiefern sich nach einem Zeitraum von zwei Jahren eine tatsächliche Progression der Erkrankung in einer Veränderung kognitiver Variablen widerspiegeln könnte. Eine signifikante Veränderung der klinischen Variablen konnte nur für den UHDRS motor-score aufgezeigt werden, im Einklang mit Befunden größerer Kohortenstudien (Paulsen et al. 2008). Eine signifikante Veränderung des UHDRS cognitive-scores konnte hingegen nicht nachgewiesen werden. Diesem Befund könnten unterschiedliche funktionelle Progressionsraten zugrunde liegen, d. h. dass sich der zeitliche Verlauf der motorischen Dysfunktion von dem Verlauf der kognitiven Funktionsabnahme unterscheidet (siehe auch Biglan et al. 2009). In diesem Zusammenhang konnten einzelne Verlaufsuntersuchungen zeigen, dass die motorische Funktion mit der Krankheitsprogression und dem symptomatischen Onset stärker assoziiert ist als komplexere kognitive Funktionen (Kirkwood et al. 1999; Rupp et al. 2009). Auch die Daten der oben angeführten 10-Jahres-Follow-

up-Studie suggerieren, dass die motorische Funktion für die symptomatische Konversion prädiktiver zu sein scheint als die kognitive Leistung (Solomon et al. 2008). Zeitlich unterschiedliche und domänenabhängige Progressionsraten könnten daher als eine mögliche Erklärung für die negativen Verlaufsbefunde zur kognitiven Funktion gelten.

Ungeachtet des tatsächlichen Follow-Up-Intervalls oder der unterschiedlichen Veränderungsdynamiken kognitiver Variablen muss bei der Bewertung der vorliegenden Ergebnisse auch die geschätzte Zeit bis zur Erstmanifestation motorischer Symptome berücksichtigt werden. Veränderungen der kognitiven Leistung scheinen wesentlich durch diese Variable bestimmt zu sein, d. h. je weiter sich ein Mutationsträger vom motorischen Onset befindet, desto intakter die kognitive Leistung bzw. desto geringer die Anzahl der betroffenen kognitiven Domänen (Tabrizi et al. 2009; Tabrizi et al. 2011). Die geschätzte Zeit bis zur Erstmanifestation motorischer Symptome könnte die negativen neurokognitiven Ergebnisse dieser Studie mit erklären. In der vorliegenden Studie wurde eine preHD-Kohorte mit einer mittleren Zeit bis zum geschätzten motorischen Onset von 19,5 Jahren untersucht. Im Vergleich mit anderen Studienpopulationen ist es noch eine sehr frühe präsymptomatische Phase in der sich diese Probanden befanden. Einzelne Studien weisen in diesem Zusammenhang darauf hin, dass preHD, die sich mehr als 10 Jahre vor dem geschätzten Beginn motorischer Symptome befinden eine im Vergleich zu Kontrollprobanden intakte kognitive Leistungen aufweisen können (Campodonico et al. 1998; Campodonico et al. 1996).

4.2. Funktionelle und strukturelle Befunde

Strukturelle und funktionelle Veränderungen bei preHD konnten bereits mittels mehrerer bildgebender Verfahren wie der Positronenemissionstomographie (Feigin et al. 2007; Feigin et al. 2006), der strukturellen MRT (Paulsen et al. 2010; Tabrizi et al. 2009) sowie der fMRT (Klöppel et al. 2009a; Reading et al. 2004; Zimelman et al. 2007) nachgewiesen werden. Die neurobiologischen Grundlagen dieser frühen Veränderungen sind noch nicht vollständig geklärt. Es wird vermutet, dass diese Veränderungen verschiedene Stadien der Krankheit widerspiegeln

könnten. Die strukturelle Bildgebung kann Informationen über die manifeste Gehirnatrophie bzw. über den manifesten Zellverlust liefern, wohingegen die Erfassung der Gehirnfunktion sehr frühe Störungen zellulärer oder vaskulär relevanter Prozesse beschreiben können (Paulsen 2009).

4.2.1. Funktionelle Befunde

In der Erstuntersuchung konnte bei preHD mithilfe der fMRT eine mit der AG-Last einhergehende neuronale Dysfunktion des DLPFC aufgezeigt werden (Wolf et al. 2007a). Über den linken DLPFC hinaus konnte in der Zwischengruppenanalyse eine signifikante Aktivitätsminderung anderer zerebraler Regionen nicht nachgewiesen werden. Die Aktivierung des linken DLPFC war mit dem UHDRS-„cognitive“ Score signifikant korreliert (Wolf et al. 2007a). In der Follow-up-Untersuchung konnte die Aktivitätsminderung im DLPFC bei preHD im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen reproduziert werden. Veränderungen der präfrontalen Aktivierung über die Zeit konnten jedoch nicht bestätigt werden. Da derzeit über die hier vorgestellten Daten hinaus keine longitudinalen fMRT-Befunde bei preHD vorliegen, richtet sich die Einordnung dieses Negativergebnisses zwangsläufig an den wenigen der zur Zeit verfügbaren nuklearmedizinischen Befunde: Feigin und Mitarbeiter untersuchten beispielsweise metabolische Veränderungen über einen Zeitraum von ca. 4 Jahren und fanden einen vorübergehend erhöhten Metabolismus im Striatum und Thalamus, gefolgt von einem Rückgang der Aktivierung in diesen Strukturen nach vier Jahren (Feigin et al. 2007). Neuere Daten zur Dopamin D2-Rezeptordichte bei preHD konnten innerhalb eines Follow-Up-Intervalls von 2 Jahren keine mit der Krankheitsprogression assoziierten Veränderungen nachweisen, trotz der Veränderungen dieser Parameter zu Beginn der Untersuchung, d. h. bei Baseline (van Oostrom et al. 2009). Diese Daten weisen zum einen auf eine Heterogenität funktioneller Parameter hin, die bei der Erfassung krankheitsassoziierter Veränderungen über die Zeit relevant sein dürfte. Zum anderen weisen die Verlaufsdaten zum Metabolismus und zur Dopamin D2-Rezeptordichte auch darauf hin, dass krankheitsassozierte Veränderungen der Gehirnfunktion bei preHD sowohl stabil bleiben als auch einen non-linearen Verlauf aufzeigen

können. Die Negativbefunde der fMRT-Untersuchung könnten jedoch auch durch das Follow-up-Intervall erklärt werden: Wie schon angesichts der vorliegenden kognitiven Befunde diskutiert, könnte das Follow-up-Intervall von 2 Jahren nicht lange genug gewesen sein, um signifikante Veränderungen der neuronalen Aktivierung zu erfassen. Diese Frage kann jedoch nicht ausreichend beantwortet werden, da vergleichbare Longitudinaldaten von fMRT-Studien bei preHD derzeit noch ausstehend sind. Auch ob mögliche Veränderungen der Gehirnfunktion, wie zuvor dargestellt (etwa bei Feigin et al. 2007; van Oostrom et al. 2009), mithilfe eines linearen oder exponentiellen Musters beschrieben werden können, oder mit der Krankheitsprogression assoziierte Veränderungen der Gehirnaktivierung einer mathematischen Funktionen höherer Ordnung folgen, ist noch unklar.

Eine alternative Betrachtung der funktionellen Befunde kann auch vor einem entwicklungsbiologischen Hintergrund erfolgen. Strukturelle und funktionelle Veränderungen bei preHD könnten hier einen stabilen, durch eine abnorme Gehirnentwicklung bedingten Zustand abbilden. Es besteht die Möglichkeit, dass der Unterschied zwischen preHD und den Kontrollprobanden nicht den neuronalen "Zustand" eines dynamischen pathologischen Prozesses widerspiegeln, sondern vielmehr einen relativ konstanten neuronalen Befund. Diese Hypothese wird u. a. durch strukturell bildgebende und elektrophysiologische Daten gestützt, die zum einen auf entwicklungsabhängige Veränderungen des Gehirnvolumens hinweisen (Nopoulos et al. 2011), zum anderen auf Veränderungen der motorischen Domäne, die sich unabhängig von den YTO erwiesen (Orth et al. 2010; Schippling et al. 2009). Im Hinblick auf die hier vorgestellten fMRT-Daten zeigte eine explorative Analyse im Querschnitt (d. h. zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung) keinen YTO-abhängigen Unterschied der linken DLPFC Minderaktivierung (Wolf et al. 2007a). Dies könnte die Hypothese stützen, dass die fMRT-Ergebnisse dieser Längsschnittstudie einen relativ stabilen biologischen Effekt reflektieren und nicht einen unmittelbar für die Krankheitsprogression relevanten Prozess. Angesichts der moderaten Fallzahl von n=13 preHD muss diese Hypothese im Rahmen einer deutlich größeren preHD-Kohorte explizit überprüft werden.

4.2.2. Strukturelle Befunde

Auch die VBM-Ergebnisse konnten bei preHD keine verlaufsabhängige Veränderung der Gehirnstruktur aufzeigen. Im Hinblick auf das GSV konnte im Follow-up, wie auch zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung, ein leicht vermindertes Volumen im Lobulus parietalis inferior, im rechten Precuneus, sowie in der linken Insula bei den preHD nachgewiesen werden.

Erste longitudinale Studien der Basalganglien bei preHD wiesen während einer 5-Jahres-Follow-up-Studie auf unterschiedliche Atrophieraten des Nucleus caudatus und des Putamens hin. Hierbei konnte eine signifikante Korrelation zwischen dem Ausmaß der Volumenminderung, der Basalganglien und dem Zeitraum bis zur Manifestation motorischer Symptome aufgezeigt werden (Aylward et al. 1996). Im Nucleus caudatus wurde eine Volumenminderung signifikant nachgewiesen, wenn die Probanden etwa 11 Jahren von ihrem geschätzten motorischen Onset entfernt waren, während die Atrophie des Putamen ca. 9 Jahre vor dem manifesten motorischen Symptombeginn signifikant war (Aylward 2007; Aylward et al. 2004). Ergänzend zu diesen Ergebnissen, wurde auch über einen Rückgang von striatalem Volumen in einem Zeitraum von zwei Jahren berichtet. Hierbei zeigten Kipps und Mitarbeiter mittels Tensor-basierter Morphometrie einen progressiven Volumenverlust der grauen Substanz im bilateralen Putamen, im externen Globus pallidus, im linken Nucleus caudatus sowie im linken ventralen Mittelhirn (Kipps et al. 2005). Bemerkenswerterweise gingen diese Veränderungen ohne signifikante Veränderung klinischer Parameter einher (Kipps et al. 2005). Im Gegensatz dazu konnten andere morphometrische Studien eine progressive Atrophie bei preHD nicht bestätigen (z. B. Henley et al. 2009), damit im Einklang stehend mit den VBM-Befunden der hier vorliegenden Studie.

Überzeugende und robuste Befunde zur Verlaufssensitivität struktureller Parameter liegen derzeit nur für die Basalganglien vor (Tabrizi et al. 2011; Aylward 2007; Kipps et al. 2005). Der Rückgang des striatalen Volumens, möglicherweise einer linearen Funktion folgend (Aylward et al. 2007), ist jedoch nur für diejenigen preHD beschrieben, die sich nahe am motorischen Onset befinden, d. h. ca. 10 Jahre. Dieser Umstand könnte eine mögliche Erklärung bieten, warum bei dem hier untersuchten preHD-Kollektiv (mit mittleren YTO von 19,5 Jahren) keine

signifikanten Veränderungen des GSV aufgezeigt werden konnte. Eine alternative Erklärung für die negativen strukturellen Befunde wäre jedoch auch die unterschiedliche methodische Sensitivität der VBM im Vergleich zu anderen automatisierten Datenanalyseverfahren (Wolf et al. 2012). So konnte kürzlich bei preHD mit einem mittleren YTO von ca. 20 Jahren gezeigt werden, dass negative VBM-Befunde eine intakte Gehirnstruktur bei preHD nicht zwingend nahelegen müssen. Andere Verfahren, die eine präzisere Modellierung insbesondere subkortikaler Strukturen erlauben, etwa die strukturelle Datenanalyse mittels FIRST (FMRIB's Integrated Registration and Segmentation Tool), können auch angesichts negativer VBM-Befunde Veränderungen subkortikaler Strukturen aufzeigen (Wolf et al. 2012). Zurzeit ist jedoch die VBM die am häufigsten verwendete Methode zur untersucherunabhängigen, ganzhirnbasierten Analyse struktureller MR-Daten bei HD und preHD. Es bleibt abzuwarten, inwiefern umfassende und methodisch komplementäre Verfahren auch in einem multizentrischen Setting realisierbar sind.

4.3. Einschränkungen der vorliegenden Studie

Die Aussagekraft der hier vorliegenden Untersuchungen wird teilweise durch eine Reihe methodischer Variablen eingeschränkt. So wäre es beispielsweise denkbar, dass subtile Veränderungen neuronaler Parameter in einer größeren preHD-Kohorte aufgezeigt werden könnten. In diesem Fall bliebe dann dennoch die Frage offen, inwiefern diese Effekte überhaupt im Rahmen einer klinisch-interventionellen Studie als Surrogatparameter genutzt werden könnten. Diese Frage würde sich jedoch ausschließlich für das in dieser Studie eingesetzte Arbeitsgedächtnisparadigma stellen, da Longitudinaleffekte anderer Aktivierungsparadigmen (etwa Tests zur motorischen Funktion oder zur affektiven Verarbeitung) nicht beurteilt werden können. Aufgrund der vergleichsweise kleinen preHD-Kohorte wurde das Studienkollektiv auch nicht in „Onset-Subgruppen“ eingeteilt, d. h. in preHD-Subgruppen, die durch die Zeitspanne bis zum geschätzten Beginn manifester motorischer Symptome definiert sind. Die verbleibende Zeit bis zum motorischen Onset wurde bereits in der obigen Diskussion als kritische Variable identifiziert; es wäre z. B. denkbar, dass gerade

diejenigen preHD, die wenige Jahre vom motorischen Onset entfernt sind (< 10 Jahre) auch eine signifikante Abnahme der neuronalen Funktion und der damit assoziierte kognitiven Leistung aufweisen würden. Von einer Subgruppenanalyse wurde jedoch aus zwei Hauptgründen bewusst abgesehen: Die Zeit bis zum Onset der motorischen Symptome ist ein Schätzwert, der den motorischen Symptombeginn mit einer Unschärfe von mehreren Jahren abbildet (Orth u. Schwenke 2011), so dass onset-basierte Subgruppen, etwa nach einem Mediansplit, nicht immer vollständig von einander abgegrenzt werden können. Selbst wenn dies in dem Kollektiv der vorliegenden Untersuchung gelungen wäre, hätte die geringe Probandenanzahl in einer explorativen Subgruppenanalyse die Wahrscheinlichkeit multipler falsch positiver Ergebnisse erhöht und damit weniger robuste Befunde von fragwürdiger klinischer Relevanz erbracht.

Bei derzeit noch nicht vollständig geklärter Dynamik neuronaler Veränderungen über die Zeit muss erneut betont werden, dass sich die in dieser Studie untersuchten preHD-Probanden möglicherweise auch in einer Phase der sehr langsamen Krankheitsprogression befunden haben könnten. Die neuronalen Veränderungen zeigten sich über zwei Jahre hinweg stabil, als möglicher Hinweis für eine sehr flache Verlaufskurve oder gar eine fehlende Progression des neuronalen Funktionsverlusts. Im Hinblick auf verlaufssensitive neuronale Veränderungen kann Linearität allenfalls für Veränderungen der Gehirnstruktur bei preHD < 10 Jahre vor dem Beginn des motorischen Onsets angenommen werden (Aylward et al. 1994; Aylward et al. 1996; Aylward et al. 1997). Für die frühe symptomatische Phase gibt es derzeit keine gesicherten Verlaufskurven für strukturelle Veränderungen. Die Verlaufsdynamik der Gehirnfunktion ist angesichts der aktuell noch unzureichenden Datenmenge noch gänzlich offen.

Schließlich zielte das in dieser Studie verwendete Aktivierungsparadigma auf die neuronalen Korrelate der Arbeitsgedächtnisfunktion ab, so dass damit keine gesicherten Aussagen über komplexe motorische Funktionen oder andere Funktionsdomänen (etwa basale sensorische Prozesse, affektive Prozessierung etc.) getroffen werden können. Angesichts unterschiedlicher domänenabhängiger Verlaufsdynamiken (Lemiere 2004; Tabrizi et al. 2011; Tabrizi et al. 2012) könnten andere Aktivierungsparadigmen eventuell sensitiver für die Erfassung der

Krankheitsprogression sein. Diese Hypothese kann jedoch nur durch fMRT-Verlaufsuntersuchungen mit mindestens zwei unterschiedlichen Aktivierungsparadigmen direkt getestet werden.

4.4. Mögliche klinische und wissenschaftliche Implikationen der vorliegenden Untersuchung

In dieser 2-Jahres-Follow-up-Studie konnten bei preHD mit einem mittleren YTO von 19.5 Jahren keine longitudinalen Veränderungen der Kognition, der Gehirnfunktion oder der Gehirnstruktur aufgezeigt werden. Die Ergebnisse legen nahe, dass die Messung der Gehirnaktivierung mittels fMRT für die Erfassung der Krankheitsprogression wenig geeignet ist. Diesbezüglich kann jedoch festgehalten werden, dass sich die Minderaktivierung des linken DLPFC bei preHD auch nach zwei Jahren als fundierter Befund erwies, d. h., dass das in dieser Studie verwendete Paradigma zumindest geeignet ist, um frühe Veränderungen der Gehirnfunktion bei preHD konsistent und robust nachweisen zu können. Ein Einsatz des hier verwendeten Arbeitsgedächtnisparadigmas könnte daher bei präsymptomatischen Kohorten sinnvoll sein, die sich näher am motorischen Onset oder in einem sehr frühen symptomatischen Stadium befinden. Die hier vorgestellten funktionellen Daten legen auch nahe, dass aufgrund der Robustheit der funktionellen Befunde ein longitudinaler Einsatz der fMRT auch über einen längeren Zeitraum hinaus (z. B. 3 bis max. 5 Jahre) in Studien mit größeren Populationen und z. B. YTO-basierten Subgruppen sinnvoll sein könnte. Die in dieser Studie erhobenen Längsschnittdaten werfen aber auch die Frage auf, ob die mithilfe der fMRT aufgezeigten Aktivierungsunterschiede vollständig durch einen fortschreitenden neurodegenerativen Prozess erklärt werden können, oder ob Veränderungen der Gehirnaktivierung bei preHD nicht auch durch Unterschiede der Gehirnentwicklung erklärt werden könnten (Nopoulos et al. 2011). Diese Hypothese wird derzeit im Rahmen funktionell und strukturell bildgebender Untersuchungen bei Probanden unterhalb des 18. Lebensjahres geprüft (P. Nopoulos, persönliches Statement); publizierte Daten zu diesem Thema sind jedoch noch nicht verfügbar. Als ein mögliches alternatives Setting zur Überprüfung dieser Hypothese wäre die Untersuchung mehrerer YTO-basierter

präsymptomatischer Subgruppen (z. B. mindestens „far“, „mid“ und „near onset“ preHD) denkbar. Schließlich bleibt derzeit noch unklar, inwiefern die unterschiedlichen klinischen Phänotypen der HD (etwa der „kognitive“ oder der „motorische“ Subtyp) auch unterschiedliche Aktivierungsmuster über die Zeit aufweisen könnten. Unabhängig von den YTO wäre es denkbar, dass sich bei einer überwiegenden „kognitiven“ Klinik Aktivierungsveränderungen im Rahmen kognitiver Tests anders darstellen könnten als bei Probanden mit im Vordergrund stehenden motorischen Symptomen. Zu dieser Fragestellung gibt es derzeit jedoch keine funktionell bildgebenden Befunde; angesichts der in dieser Arbeit gewonnenen Einsichten zur Verlaufssensitivität der fMRT wäre die Planung entsprechender Studiendesigns jedoch lohnenswert.

5. Zusammenfassung

Morbus Huntington ist eine autosomal-dominant vererbte neurodegenerative, chronisch-progrediente Erkrankung, die im mittleren Erwachsenenalter durch motorische Symptome, kognitive Defizite und psychiatrische Störungen klinisch manifest wird und im Durchschnitt innerhalb von 10-15 Jahren zum Tode führt. Frühzeitige Veränderungen der Kognition, der Gehirnstruktur und der Gehirnfunktion können jedoch bereits bei präsymptomatischen Trägern der Huntington-Genmutation (preHD) vorliegen. Über die Dynamik dieser Veränderungen über die Zeit ist jedoch wenig bekannt. Das Ziel dieser Longitudinalstudie war daher, mittels neuropsychologischen Tests und funktioneller und struktureller Kernspintomographie, die zeitliche Dynamik potentieller kognitiver, funktioneller und struktureller Biomarker bei frühen preHD (n = 13, mittlere Zeit bis zum geschätzten Beginn motorischer Symptome = 19,5 Jahre) und gesunden Probanden (n = 13) über einen Zeitraum von zwei Jahren zu untersuchen.

Die kognitive Leistung der preHD-Kohorte erwies sich in den Domänen des verbalen und räumlichen Arbeitsgedächtnisses (AG), der exekutiven Funktionen, der Aufmerksamkeit und der Fähigkeit zur Suppression automatisierter Verhaltensweisen, sowohl zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung als auch zum Follow-Up als intakt. Eine signifikante Veränderung kognitiver Funktionen bei preHD konnte nicht aufgezeigt werden. Bei der Untersuchung der Gehirnfunktion wurde eine Aktivitätsminderung bei zunehmender Auslastung des AG im Bereich des dorsolateralen präfrontalen Kortex nachgewiesen. Diese Minderaktivierung zeigte sich bei preHD sowohl zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung als auch zum Follow-Up. Eine Progredienz der präfrontalen Aktivierungsminderung konnte nach zwei Jahren nicht bestätigt werden. Mithilfe der voxel-basierten Morphometrie konnte zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung bei preHD ein geringeres Volumen der grauen Substanz im Bereich des linken Lobulus parietalis inferior, der linken Insula und des rechten Precuneus festgestellt werden. Dieser Befund blieb jedoch nach zwei Jahren stabil.

Zusammengefasst weisen diese Ergebnisse darauf hin, dass bei preHD Veränderungen der Gehirnfunktionen und der Gehirnstruktur robust aufgezeigt werden können. Diese Veränderungen zeigen sich zumindest in einem sehr frühen präsymptomatischen Kollektiv über einen Untersuchungszeitraum von zwei Jahren stabil, d. h. ohne Anzeichen krankheitsassoziierter Progression. Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung legen nahe, dass die Untersuchung verbaler AG-Prozesse mittels funktioneller Magnetresonanztomographie eine sensitive Methode ist, um preHD von gesunden Personen zu unterscheiden. Allerdings scheint dieses Verfahren für die Detektion von Biomarkern der Krankheitsprogression – zumindest in einem sehr frühen präsymptomatischen Stadium der Krankheit – nicht ausreichend sensitiv zu sein.

6. Literaturverzeichnis

1. Ashburner J, Friston KJ: Voxel-based morphometry - the methods. *NeuroImage* 11: 805-821 (2000)
2. Aylward EH, Brandt J, Codori AM, Mangus RS, Barta PE, Harris GJ: Reduced basal ganglia volume associated with the gene for Huntington's disease in asymptomatic at-risk persons. *Neurology* 44: 823-828 (1994)
3. Aylward EH, Codori AM, Barta PE, Pearlson GD, Harris GJ, Brandt J: Basal ganglia volume and proximity to onset in presymptomatic Huntington's disease. *Arch Neurol* 31: 69-75 (1996)
4. 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* 48: 394-399 (1997)
5. Aylward EH, Sparks BF, Field KM, Yallapragada V, Shpritz BD, Rosenblatt A, Brandt J, Gourley LM, Liang K, Zhou H, Margolis RL, Ross CA: Onset and rate of striatal atrophy in preclinical Huntington disease. *Neurology* 63: 66-72 (2004)
6. Aylward EH: Change in MRI striatal volumes as a biomarker in preclinical Huntington's disease. *Brain Res Bull* 72: 152-158 (2007)
7. Bäckman L, Robins-Wahlin TB, Lundin A, Ginovart N, Farde L: Cognitive deficits in Huntington's disease are predicted by dopaminergic PET markers and brain volumes. *Brain* 120: 2207-2217 (1997)
8. Baddeley AD: Working memory: looking back and looking forward. *Nat Rev Neurosci* 4: 829-839 (2003)
9. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J: An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 4: 561-571 (1961)
10. Biglan KM, Ross CA, Langbehn DR, Aylward EH, Stout JC, Queller S, Carlozzi NE, Duff K, Beglinger LJ, Paulsen JS: Motor abnormalities in

- premanifest persons with Huntington's disease: the PREDICT-HD study. *Mov Disord* 24: 1763-1772 (2009)
11. Bohanna I, Georgiou-Karistianis N, Hannan AJ, Egan GF: Magnetic resonance imaging as an approach towards identifying neuropathological biomarkers for Huntington's disease. *Brain Res Rev* 58: 209-225 (2008)
 12. Brandt J, Folstein SE, Folstein MF: Differential cognitive impairment in Alzheimer`s disease and Huntington`s disease. *Ann Neurol* 23: 555-561 (1988)
 13. 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* 8: 918-924 (2002)
 14. Brandt J, Inscore AB, Ward J, Shpritz B, Rosenblatt A, Margolis RL, Ross CA: Neuropsychological deficits in Huntington's disease gene carriers and correlates of early "conversion". *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 20: 466-472 (2008)
 15. Brandt, J: Huntington's disease. In: K.M. Adams & I. Grant (Eds.), *Neuropsychological Assessment in Neuropsychiatric and Neuromedical Disorders*, 3rd Edition. New York: Oxford University Press: 223-240 (2009)
 16. Cabeza R, Nyberg L: Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. *J Cogn Neurosci* 12: 1-47 (2000)
 17. Campodonico JR, Aylward E, Codori AM, Young C, Krafft L, Magdalinski M, Ranen N, Slavney PR, Brandt J: When does Huntington's disease begin? *J Int Neuropsychol Soc* 4: 467-473 (1998)
 18. Campodonico JR, Codori AM, Brandt J: Neuropsychological stability over two years in asymptomatic carriers of the Huntington's disease mutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 61: 621-624 (1996)

19. Duvernoy HM: The Human Brain, Surface, Blood Supply, and Three-Dimensional Sectional Anatomy. 2nd ed. Vienna: Springer-Verlag: 122-143 (1999)
20. Feigin AS, Ghilardi MF, Huang C, Yilong M, Carbon M, Guttman M, Paulsen JS, Ghez CP, Eidelberg D: Preclinical Huntington's disease: compensatory brain responses during learning. *Ann Neurol* 59: 53-59 (2006)
21. Feigin A, Tang C, Ma Y, Mattis P, Zgaljardic D, Guttman M, Paulsen JS, Dhawan V, Eidelberg D: Thalamic metabolism and symptom onset in preclinical Huntington's disease. *Brain* 130: 2858-2867 (2007)
22. Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline JB, Frith CD, Frackowiak RSJ: Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. *Human Brain Mapping* 2: 189-210 (1995a)
23. Friston KJ, Holmes AP, Poline JB, Grasby PJ, Williams SC, Frackowiak RS, Turner R: Analysis of fMRI time-series revisited. *Neuroimage* 2: 45-53 (1995b)
24. Gaser C: VBM-Toolboxes. Auf: <http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm/> (Stand: 07.07.2012)
25. Giordani B, Berent S, Boivin MJ, Penney JB, Lehtinen S, Markel DS, Hollingsworth Z, Butterbaugh G, Hichwa RD, Gusella JF, Young AB: Longitudinal neuropsychological and genetic linkage analysis of persons at risk for Huntington's disease. *Arch Neurol* 52: 59-64 (1995)
26. Goebel R, Kriegeskorte N: Datenanalyse für funktionell bildgebende Verfahren. In: Walter H (Hrsg) *Funktionelle Bildgebung in Psychiatrie und Psychotherapie*, Schattauer Verlag, Stuttgart: 31-58 (2005)
27. Gomez-Anson B, Alegret M, Munoz E, Monte GC, Alayrach E, Sanchez A, Boada M, Tolosa E: Prefrontal cortex volume reduction on MRI in preclinical Huntington's disease relates to visuomotor performance and CAG number. *Parkinsonism Relat Disord* 15: 213-219 (2009)

28. Grant DA, Berg EA: A behavioral analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigl-type card-sorting problem. *J Exp Psychol* 38: 404-411 (1948)
29. Hahn-Barma V, Deweer B, Durr A, Dode C, Feingold J, Pillon B, Agid Y, Brice A: Are cognitive changes the first symptoms of Huntington's disease? A study of gene carriers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64: 172-177 (1998)
30. Hamilton M: A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 23: 56-62 (1960)
31. Hamilton M: Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol* 6: 278-296 (1967)
32. Harris GJ, Pearlson GD, Peyser CE, Aylward EH, Roberts J, Barta PE, Chase GA, Folstein SE: Putamen volume reduction on magnetic resonance imaging exceeds caudate changes in mild Huntington's disease. *Ann Neurol* 31: 69-75 (1992)
33. Haslinger B, Ceballos-Baumann A: Bewegungsstörungen. In: Schneider F, Fink GR (Hrsg) *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*, Springer Medizin Verlag, Heidelberg, S. 424 (2007)
34. Henley SM, Wild EJ, Hobbs NZ, Frost C, MacManus DG, Barker RA, Fox NC, Tabrizi SJ: Whole-brain atrophy as a measure of progression in premanifest and early Huntington's disease. *Mov Disord* 24: 932-936 (2009)
35. Hennenlotter A, Schroeder U, Erhard P, Haslinger B, Stahl R, Weindl A, von Einsiedel HG, Lange KW, Ceballos-Baumann AO: Neural correlates associated with impaired disgust processing in pre-symptomatic Huntington's disease. *Brain* 127: 1446-1453 (2004)
36. Huntington-Study-Group: Unified Huntington's Disease Rating Scale: reliability and consistency. *Movement Disorders* 11: 136-142 (1996)
37. 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* 15: 846-853 (2005)

38. Kellermann T, Piefke M: Gedächtnis. In: Schneider F, Fink GR (Hrsg) Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie, Springer Medizin Verlag, Heidelberg: 297-308 (2007)
39. Kipps CM, Duggins AJ, Mahant N, Gomes L, Ashburner J, McCusker EA: Progression of structural neuropathology in preclinical Huntington's disease: a tensor based morphometry study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76: 650-655 (2005)
40. Kirkwood SC, Siemers E, Stout JC, Hodes ME, Conneally PM, Christian JC, Foroud T: Longitudinal cognitive and motor changes among presymptomatic Huntington disease gene carriers. *Arch Neurol* 56: 563-568 (1999)
41. Klöppel S, Draganski B, Siebner HR, Tabrizi SJ, Weiller C, Frackowiak RS: Functional compensation of motor function in pre-symptomatic Huntington's disease. *Brain* 132: 1624-1632 (2009a)
42. Klöppel S, Henley SM, Hobbs NZ, Wolf RC, Kassubek J, Tabrizi SJ, Frackowiak RSJ: Magnetic resonance imaging of Huntington's disease: preparing for clinical trials. *Neuroscience* 164: 205-219 (2009b)
43. Langbehn DR, Brinkman RR, Falush D, Paulsen JS, Hayden MR, Group IHsDC: A new model for prediction of the age of onset and penetrance for Huntington's disease based on CAG length. *Clin Genet* 65: 267-277 (2004)
44. Lawrence AD, Sahakian BJ, Hodges JR, Rosser AE, Lange KW, Robbins TW: Executive and mnemonic functions in early Huntington's disease. *Brain* 119 (Pt 5): 1633-1645 (1996)
45. 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* 121 (Pt 7): 1329-1341 (1998)
46. Lawrence AD, Watkins LH, Sahakian BJ, Hodges JR, Robbins TW: Visual object and visuospatial cognition in Huntington's disease: implications for

- information processing in corticostriatal circuits. *Brain* 123 (Pt 7): 1349–1364 (2000)
47. Lemiere J, Decruyenaere M, Evers-Kiebooms G, Vandebussche E, Dom R: Cognitive changes in patients with Huntington's disease (HD) and asymptomatic carriers of the HD mutation - a longitudinal follow-up study. *J Neurol* 251: 935-942 (2004)
48. Marshall J, White K, Weaver M, Flury-Wetherill L, Hui S, Stout J, Johnson SA, Beristain X, Gray J, Wojcieszek J, Foroud T: Specific Psychiatric Manifestations Among Preclinical Huntington Disease Mutation Carriers. *Arch Neurol.* 64(1): 116-121 (2007)
49. Miller EK: The prefrontal cortex and cognitive control. *Nat Rev Neurosci* 1:59-65 (2000)
50. Montoya A, Pelletier M, Menear M, Duplessis E, Richer F, Lepage M: Episodic memory impairment in Huntington's disease: a meta-analysis. *Neuropsychologia* 44: 1984-1994 (2006)
51. Nehl C, Ready RE, Hamilton J, Paulsen JS: Effects of depression on working memory in presymptomatic Huntington's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 13: 342-346 (2001)
52. Nelson HE: A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects. *Cortex* 12: 313-324 (1976)
53. Nopoulos PC, Aylward EH, Ross CA, Mills JA, Langbehn DR, Johnson HJ, Magnotta VA, Pierson RK, Beglinger LJ, Nance MA, Barker RA, Paulsen JS: The PREDICT-HD Investigators and Coordinators of the Huntington Study Group. Smaller intracranial volume in prodromal Huntington's disease: evidence for abnormal neurodevelopment. *Brain* 134 (Pt 1):137-142 (2011)
54. Oldfield RC: The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9: 97-113 (1971)

55. Orth M, Schippling S, Schneider SA, Bhatia KP, Talelli P, Tabrizi SJ, Rothwell JC: Abnormal motor cortex plasticity in premanifest and very early manifest Huntington disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 81: 267-270 (2010)
56. Orth M, Schwenke C: Age-at-onset in Huntington disease. *PLoS Currents* (2011)
57. Paulsen JS, Zhao H, Stout JC, Brinkman RR, Guttman M, Ross CA, Como P, Manning C, Hayden MR, Shoulson I: Clinical markers of early disease in persons near onset of Huntington's disease. *Neurology*: 658-662 (2001)
58. Paulsen JS, Magnotta VA, Mikos AE, Paulson HL, Penziner E, Andreasen NC, Nopoulos PC: Brain structure in preclinical Huntington's disease. *Biol Psychiatry* 59: 57-63 (2006)
59. Paulsen JS, Langbehn DR, Stout JC, Aylward E, Ross CA, Nance M, Guttman M, Johnson S, MacDonald M, Beglinger LJ, Duff K, Kayson E, Biglan K, Shoulson I, Oakes D, Hayden M: Detection of Huntington's disease decades before diagnosis: the Predict-HD study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79: 874-880 (2008)
60. Paulsen JS: Functional imaging in Huntington's disease. *Experimental Neurology* 216: 272-277 (2009)
61. Paulsen JS, Nopoulos PC, Aylward E, Ross CA, Johnson H, Magnotta VA, Juhl A, Pierson RK, Mills J, Langbehn D, Nance M: Striatal and white matter predictors of estimated diagnosis for Huntington disease. *Brain Res Bull* 82: 201-207 (2010)
62. Perlstein WM, Carter CS, Barch DM, Baird JW: The Stroop task and attention deficits in schizophrenia: a critical evaluation of card and single-trial Stroop methodologies. *Neuropsychology* 12: 414-425 (1998)
63. Reading SA, Dziorny AC, Peroutka LA, Schreiber M, Gourley LM, Yallapragada V, Rosenblatt A, Margolis RL, Pekar JJ, Pearlson GD, Aylward E, Brandt J, Bassett SS, Ross CA: Functional brain changes in presymptomatic Huntington's disease. *Ann Neurol* 55: 879-883 (2004)

64. Rosas HD, Koroshetz WJ, Chen YI, Skeuse C, Vangel M, Cudkowicz ME, Caplan K, Marek K, Seidman LJ, Makris N, Jenkins BG, Goldstein JM: Evidence for more widespread cerebral pathology in early HD: an MRI-based morphometric analysis. *Neurology* 60: 1615-1620 (2003)
65. Rosas HD, Feigin AS, Hersch SM: Using advances in neuroimaging to detect, understand and monitor disease progression in Huntington's disease. *NeuroRx* 1: 263-272 (2004)
66. Rosas HD, Hevelone ND, Zaleta AK, Greve DN, Salat DH, Fischl B: Regional cortical thinning in preclinical Huntington disease and its relationship to cognition. *Neurology* 65: 745-747 (2005)
67. Rupp J, Blekher T, Jackson J, Beristain X, Marshall J, Hui S, Wojcieszek J, Foroud T: Progression in prediagnostic Huntington disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 81: 379-384 (2009)
68. Rypma B, Prabhakaran V, Desmond JE, Glover GH, Gabrieli JDE: Load-dependent roles of frontal brain regions in the maintenance of working memory. *Neuroimage* 9: 216–226 (1999)
69. Schippling S, Schneider SA, Bhatia KP, Münchau A, Rothwell JC, Tabrizi SJ, Orth M: Abnormal motor cortex excitability in preclinical and very early Huntington's disease. *Biol Psychiatry* 65: 959-965 (2009)
70. Seiferth NY, Thienel R, Kircher T: Exekutive Funktionen. In: Schneider F, Fink GR (Hrsg) *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*, Springer Medizin Verlag, Heidelberg: 265-277 (2007)
71. Snowden J, Craufurd D, Griffiths H, Thompson J, Neary D: Longitudinal evaluation of cognitive disorder in Huntington's disease. *J Int Neuropsychol Soc* 7: 33–44 (2001)
72. Snowden JS, Craufurd D, Thompson J, Neary D: Psychomotor, executive, and memory function in preclinical Huntington's disease. *J Clin Exp Neuropsychol* 24: 133-145 (2002)

73. Solomon AC, Stout JC, Weaver M, Queller S, Tomusk A, Whitlock KB, Marshall J, Gray-Jackson J, Siemers ER, Beristain X, Wojcieszek J, Foroud T: Ten-year rate of longitudinal change in neurocognitive and motor function in prediagnosis Huntington disease. *Mov Disord* 23: 1830-1836 (2008)
74. Spitzer M, Franke B, Walter H, Buechler J, Wunderlich AP, Schwab M, Kovar KA, Hermle L, Grön G: Enantio-selective cognitive and brain activation effects of N-ethyl-3,4-methylenedioxyamphetamine in humans. *Neuropharmacology* 41: 263-271 (2001)
75. Starkstein SE, Brandt J, Bylsma F, Peyser C, Folstein M, Folstein SE: Neuropsychological correlates of brain atrophy in Huntington's disease: a magnetic resonance imaging study. *Neuroradiology* 34: 487-489 (1992)
76. Sternberg S: High-speed scanning in human memory. *Science* 153: 652-654 (1966)
77. Stout JC, Weaver M, Solomon AC, Queller S, Hui S, Johnson SA, Gray J, Beristain X, Wojcieszek J, Foroud T: Are cognitive changes progressive in prediagnostic HD? *Cogn Behav Neurol* 20: 212-218 (2007)
78. Stroop JR: Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol* 18: 643-662 (1935)
79. Tabrizi SJ, Langbehn DR, Leavitt BR, Roos RA, Durr A, Craufurd D, Kennard C, Hicks SL, Fox NC, Scahill RI, Borowsky B, Tobin AJ, Rosas HD, Johnson H, Reilmann R, Landwehrmeyer B, Stout JC: Biological and clinical manifestations of Huntington's disease in the longitudinal TRACK-HD study: cross-sectional analysis of baseline data. *Lancet Neurol* 8: 791-801 (2009)
80. Tabrizi SJ, Scahill RI, Durr A, Roos RA, Leavitt BR, Jones R, Landwehrmeyer GB, Fox NC, Johnson H, Hicks SL, Kennard C, Craufurd D, Frost C, Langbehn DR, Reilmann R, Stout JC: Biological and clinical changes in premanifest and early stage Huntington's disease in the TRACK-HD study: the 12-month longitudinal analysis. *Lancet Neurol* 1: 31-42 (2011)

81. Tabrizi SJ, Reilmann R, Roos RA, Durr A, Leavitt B, Owen G, Jones R, Johnson H, Craufurd D, Hicks SL, Kennard C, Landwehrmeyer B, Stout JC, Borowsky B, Scahill RI, Frost C, Langbehn DR: Potential endpoints for clinical trials in premanifest and early Huntington's disease in the TRACK-HD study: analysis of 24 month observational data. *Lancet Neurol* 1: 42-53 (2012)
82. Talairach J, Tournoux P: Co-Planar stereotaxic atlas of the human brain. Thieme Medical Publishers, New York: 37-110 (1988)
83. Thieben MJ, Duggins AJ, Good CD, Gomes L, Mahant N, Richards F, McCusker E, Frackowiak RSJ: The distribution of structural neuropathology in pre-clinical Huntington's disease. *Brain* 125: 1815-1828 (2002)
84. van Oostrom JC, Dekker M, Willemsen AT, de Jong BM, Roos RA, Leenders KL: Changes in striatal dopamine D2 receptor binding in pre-clinical Huntington's disease. *Eur J Neurol* 16: 226-231 (2009)
85. Verny C, Allain P, Prudean A, Malinge MC, Gohier B, Scherer C, Bonneau D, Dubas F, Le Gall D: Cognitive changes in asymptomatic carriers of the Huntington disease mutation gene. *Eur J Neurol* 14: 1344-1350 (2007)
86. Vonsattel JP, Myers RH, Stevens TJ: Neuropathological classification of Huntington's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 44: 559-577 (1985)
87. Weaver KE, Richards TL, Liang O, Laurino MY, Samii A, Aylward EH: Longitudinal diffusion tensor imaging in Huntington's Disease. *Exp Neurol* 216: 525-529 (2009)
88. Witjes-Ane MN, Mertens B, van Vugt JP, Bachoud-Levi AC, van Ommen GJ, Roos RA: Longitudinal evaluation of "presymptomatic" carriers of Huntington's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 19: 310-317 (2007)
89. Wolf RC, Walter H: Evaluation of a novel event-related parametric fMRI paradigm investigating prefrontal function. *Psychiatry Res Neuroimaging* 140: 73-83 (2005)

90. Wolf RC, Vasic N, Walter H: Differential activation of ventrolateral prefrontal cortex during working memory retrieval. *Neuropsychologia* 44: 2558–2563 (2006)
91. Wolf RC, Vasic N, Schonfeldt-Lecuona C, Landwehrmeyer GB, Ecker D: Dorsolateral prefrontal cortex dysfunction in presymptomatic Huntington's disease: evidence from event-related fMRI. *Brain* 130: 2845-2857 (2007a)
92. Wolf RC, Vasic N, Höse A, Spitzer M, Walter H: Changes over time in frontotemporal activation during a working memory task in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 91: 141-150 (2007b)
93. Wolf RC, Walter H: Arbeitsgedächtnis – Psychologie. In: Kircher T, Gauggel S (Hrsg) *Neuropsychologie der Schizophrenie*, Springer Medizin Verlag, Heidelberg, S. 231-241 (2008)
94. Wolf RC, Thomann PA, Thomann AK, Vasic N, Wolf ND, Landwehrmeyer GB, Orth M: Brain Structure in Preclinical Huntington's Disease: A Multi-Method Approach. *Neurodegenerative diseases*, Online First article: <http://content.karger.com/ProdukteDB/produkte.asp?doi=10.1159/000338635> (18.08.2012) (2012)
95. Wolf RC, Plichta MM, Sambartaro F, Fallgater AJ, Jacob C, Lesch K, Herrmann MJ, Schönfeldt-Lecuona C, Connemann BJ, Grön G, Vasic N: Regional brain activation changes and abnormal functional connectivity of the ventrolateral prefrontal cortex during working memory processing in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Human Brain Mapping* 30: 2252–2266 (2009)
96. Zimbelman JL, Paulsen JS, Mikos AE, Reynolds NC, Hoffman RG, Rao SM: fMRI detection of early neural dysfunction in preclinical Huntington's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society* 13: 758-769 (2007)
97. Zimmermann P, Fimm B: Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP). Herzogenrath: Psytest, (1994)

7. Danksagung

Ganz herzlich bedanke ich mich bei Herrn PD Dr. med. Robert Christian Wolf für die freundliche Vergabe des Promotionsthemas und die sehr nette und fachkundige Betreuung während der Erstellung meiner Arbeit.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Dr. phil. Manfred Spitzer für seine Unterstützung und die Möglichkeit die vorliegende Arbeit an seiner Klinik durchzuführen.

Mein Dank gilt außerdem allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Abteilung Psychiatrie III der Universität Ulm, insbesondere Herrn PD Dr. med. B. A. phil. Nenad Vasic für seine Unterstützung bei der Durchführung der Messungen.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei Herrn PD Dr. med. Michael Orth von der Abteilung Neurologie der Universität Ulm, sowie Herrn Prof. Dr. med. Bernhard Landwehrmeyer und allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Huntington-Ambulanz der Universität Ulm.

Ich danke auch allen Patienten und Probanden die sich bereit erklärt haben an dieser Studie teilzunehmen.

Besonders bedanken möchte ich mich bei meinen Eltern, die mir in allen Situationen meines Studiums hilfreich und unterstützend zur Seite standen.

8. Lebenslauf

Lebenslauf aus Gründen des Datenschutzes entfernt.