

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

**Veränderungen neuronaler Aktivität bei
präsymptomatischen Mutationsträgern der Huntington
Krankheit: Eine funktionell
magnetresonanztomographische Untersuchung der
intrinsischen und phasischen Alertness**

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

vorgelegt von
Johanna Dorothea Fischer
geboren in
Stuttgart

2015

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Robert Christian Wolf

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Michael Orth

Tag der Promotion: 19.11.2015

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	III
1 Einleitung.....	1
1.1 Morbus Huntington.....	1
1.2 Detektion von Biomarkern der HD.....	2
1.2.1 Biomarker in der präsymptomatischen Phase.....	2
1.2.2 Biomarker: Kognition.....	3
1.2.3 Biomarker: Strukturelle Veränderungen.....	3
1.2.4 Biomarker: Funktionelle Veränderungen.....	4
1.3 Fragestellung und Ziel der vorliegenden Studie	6
1.3.1 Aufmerksamkeit als Basisfunktion der Kognition	6
1.3.2 Studienziele	7
1.4 Hypothesen.....	7
2 Methodik	9
2.1 Auswahl des Studienkollektivs	9
2.2 Datenerhebung	11
2.2.1 Verhaltensdaten.....	11
2.2.2 Funktionelle Daten	12
2.2.3 Strukturelle Daten	14
2.3 Datenauswertung.....	14
2.3.1 Analyse der Verhaltensdaten.....	14
2.3.2 Analyse der funktionellen Daten	15
2.3.3 Strukturelle Datenanalyse.....	19
3 Ergebnisse.....	21
3.1 Teilnehmer.....	21
3.2 Verhaltensdaten	21
3.3 Strukturelle Daten	22
3.4 Funktionelle Daten	23
3.4.1 GLM Zwischengruppen-Analysen.....	23
3.4.2 Zwischengruppen-Analysen der funktionellen Konnektivität (ICA)..	24

3.4.3	Korrelationen zwischen Gehirnaktivität, CAG Repeat-Länge, klinischen Merkmalen und Alertness-Verhaltensdaten.....	26
4	Diskussion	28
4.1	Kognition und Gehirnaktivierung	28
4.1.1	Kognition	28
4.1.2	Regionale Gehirnaktivität	30
4.2	Funktionelle Konnektivität	34
4.3	Strukturelle Befunde.....	37
4.4	Limitationen der Studie	38
5	Zusammenfassung.....	40
6	Literaturverzeichnis	42
7	Danksagung.....	53
8	Lebenslauf	54

Abkürzungsverzeichnis

3D-MPRAGE	Dreidimensionale magnetization-prepared rapid gradient-echo
AC-PC	Virtuelle Linie zwischen Commissura anterior und Commissura posterior
ANCOVA	Kovarianzanalyse (analysis of covariance)
ANOVA	Varianzanalyse (analysis of variance)
BA	Brodmann-Areal
BDI	Beck Depression Inventory (Beck et al. 1961)
CAG	Cytosin, Adenin, Guanin; genetisches Codon für die Aminosäure Glutamin
COI	Components of interest
DLPFC	Dorsolateraler präfrontaler Kortex
DSM-IV	Diagnostical Statistical Manual (4. Version)
EHl	Edinburgh Handedness Inventory
EPI	Echo planar imaging
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
FoV	Field of view
FWHM	Full Width at Half Maximum
GIFT	Group ICA for fMRI Toolbox (GIFT; http://icatb.sourceforge.net)
GLM	General linear model, Allgemeines lineares Modell
GS	Graue Substanz des Gehirns
GSV	Volumen der grauen Substanz
HD	Huntington's Disease
HAMD	21-item Hamilton Depression Rating Scale
HTT	Protein Huntingtin

IA	Intrinsische Alertness
ICA	Independent Component Analysis
ICs	Independent Components
ISI	Interstimulus Interval
ITI	Inter-trial Interval
k	Cluster extent, Anzahl der signifikanten Voxel in einem Cluster
MATLAB	Matrix Laboratory; kommerzielle Software des Unternehmens “The MathWorks, Inc.”
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MNI	Montreal Neurological Institute
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden
MW	Mittelwert
n	Anzahl
n.a.	Daten nicht verfügbar
PA	Phasische Alertness
PA>IA	Differenz zwischen PA und IA
preHD	Motorisch präsymptomatische Träger der HD-Genmutation
preHDnear	PreHD mit zeitlich näherem Abstand zum motorischen Onset
preHDFar	PreHD mit zeitlich weiterem Abstand zum motorischen Onset
RZ	Mediane Reaktionszeiten
s	Sekunden
SMA	Supplementary Motor Area
SD	Standard Deviation, Standardabweichung
SPM	Statistical parametric mapping; Software-Paket für MATLAB

TAP	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (Zimmermann u. Fimm 1993)
TIV	Totales intrakranielles Volumen
TE	Echozeit
TI	Inversionszeit
TR	Repetitionszeit
UHDRS	Unified Huntington's Disease Rating Scale
VBM	Voxelbasierte Morphometrie
WS	Weißer Substanz des Gehirns
YTO	Years to onset (geschätzte Zeitspanne -in Jahren- bis zur Manifestation erster motorischer Symptome)

1 Einleitung

1.1 Morbus Huntington

Bei Morbus Huntington (Chorea Huntington, Huntington's disease, HD) handelt es sich um eine autosomal-dominant vererbte chronisch neurodegenerative Erkrankung des zentralen Nervensystems. Diese führt im Verlauf durch einen progredienten selektiven Neuronenniedergang zu einem typischen klinischen Bild, bestehend aus motorischen, psychiatrischen und kognitiven Veränderungen. Neben den charakteristischen blitzartig in Willkürbewegungen einschließenden Hyperkinesien von Gesicht und distalen Extremitäten sind als weitere Symptome insbesondere Veränderungen von Psychomotorik und kognitiver Verarbeitungskapazität sowie Aufmerksamkeits- und Gedächtnisstörungen zu nennen. Der Verlauf der Erkrankung ist chronisch progredient und führt nach einem Zeitraum von ca. 10-20 Jahren ab Beginn der motorischen Symptome zum Tod. Vom neuronalen Abbau sind vorwiegend die Regionen des Striatums, jedoch auch kortikale Regionen wie sensomotorische, okzipitale, frontale und insuläre Areale betroffen (Vonsattel et al. 1985; Dogan et al. 2013). Die der Krankheit zugrundeliegende Mutation, deren molekulargenetischer Nachweis endgültig die Diagnose sichert, befindet sich auf Chromosom 4 im Huntingtin (HTT)-Gen. Hier führt eine übermäßige Wiederholung („Repeats“) der CAG Triplet-Seqenz (Cytosin, Adenin, Guanin; genetisches Codon für die Aminosäure Glutamin) zu einer Funktionsstörung des Proteins HTT, deren Auswirkung jedoch noch nicht vollständig geklärt ist, da sich in den erkrankten Zellen sowohl „loss of function“ als auch „gain of function“ finden (Rosas et al. 2004; für eine Übersicht siehe Ross u. Tabrizi 2011). Bei Gesunden beträgt die normale Länge zwischen 17 und 29 CAG Repeats. Während die Penetranz ab einer Anzahl von 39 Triplet-Wiederholungen vollständig ist, kann die phänotypische Ausprägung individuell stark variieren.

Die Anzahl der Trinucleotid-Repeats zeigt eine direkte Korrelation mit dem Erstmanifestationsalter: je höher die Anzahl der CAG Repeats, desto früher ist der Beginn der klinischen Symptomatik, der sogenannte motorische „Onset“ der Erkrankung, zu beobachten (Rosas et al. 2004). Dieser manifestiert sich meist im Alter von 35-45 Jahren, ab einer Anzahl von 60 Repeats muss mit einer juvenilen Form gerechnet werden. Die Therapiemöglichkeiten beschränken sich derzeit auf

die symptomatische Behandlung, eine Heilung der Erkrankung ist noch nicht möglich.

1.2 Detektion von Biomarkern der HD

Da es derzeit noch keinen kurativen Ansatz gibt, beschränkt sich die Therapie der HD momentan auf die symptomatische Behandlung mittels medikamentöser, physiotherapeutischer und psychosozialer Maßnahmen. Ziel der aktuellen klinischen Forschung ist daher die Verzögerung des motorischen Onsets und die Verlangsamung der Neurodegeneration. Hierfür ist vor allem die Entwicklung objektiver Parameter und Untersuchungsmethoden von Bedeutung, da solche biologische Marker zur Beurteilung früher Krankheitssymptome und eines möglichen Therapieerfolgs bezüglich des Fortschreitens der Erkrankung in klinischen Studien als Surrogatparameter herangezogen werden könnten.

1.2.1 Biomarker in der präsymptomatischen Phase

Der Ausprägungsgrad motorischer Symptome, deren Einstufung auf der UHDRS (Unified Huntington's Disease Rating Scale, Huntington Study Group 1996) beruht, begründet nach wie vor die klinische Diagnose der manifesten HD. Klinische, neuropsychologische und neurobildgebende Untersuchungen deuten jedoch darauf hin, dass subklinische Veränderungen den ersten motorischen Symptomen schon einige Jahre vorausgehen können (Klöppel et al. 2009b; Paulsen 2009). Diese umfassen strukturelle und funktionelle Veränderungen des Gehirns (Rosas et al. 2004; Kipps et al. 2007), kognitive und psychiatrische Symptome (Nehl et al. 2001). Durch die Verfügbarkeit genetischer Tests kann der Nachweis der HD-Genmutation bereits vor dem Onset motorischer Symptome erfolgen (Walker 2007). Die Testung ermöglicht dadurch auch die Identifikation motorisch asymptomatischer Personen („präklinische“ oder auch „präsymptomatische“ Mutationsträger, preHD). Diese stellen zusammen mit gesunden Kontrollprobanden das in der vorliegenden Studie untersuchte Studienkollektiv dar.

1.2.2 Biomarker: Kognition

Neuropsychiatrische Symptome und kognitive Defizite gehören zum typischen Krankheitsbild der HD. Bei preHD konnten mehrere Studien das Vorhandensein subtiler neuropsychiatrischer Symptome bis ca. zwei Jahrzehnte vor dem Auftreten motorischer Symptome aufzeigen (Kirkwood et al. 1999; Nehl et al. 2001). Das kognitive Defizitmuster bei preHD erwies sich dabei als sehr heterogen. Wie verschiedene Studien bereits zeigten, betreffen die Defizite kognitiver Leistung eine Vielzahl spezifischer Domänen: z.B. die motorische Verarbeitungsgeschwindigkeit (Kirkwood et al. 1999; Snowden et al. 2002), Aufmerksamkeitsleistungen (Lemiere et al. 2004; Verny et al. 2007), das episodische Gedächtnis (Montoya et al. 2006), die Arbeitsgedächtnisfunktion (Tabrizi et al. 2009) und Exekutivfunktionen (Lawrence et al. 1998a; Lemiere et al. 2004; Nehl et al. 2001; Paulsen et al. 2001).

1.2.3 Biomarker: Strukturelle Veränderungen

Auch die strukturelle Magnetresonanztomographie (MRT) könnte bei der Erfassung und Verlaufskontrolle früher Veränderungen bei preHD von Bedeutung sein. So konnten bereits in mehreren MRT-Studien frühe strukturelle Veränderungen des Gehirns bei preHD im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden aufgezeigt werden (Paulsen et al. 2006; Aylward et al. 2007; Tabrizi et al. 2009; Paulsen et al. 2010; Stoffers et al. 2010). Hierbei konnte neben einer generalisierten Hirnatrophie insbesondere eine Volumenminderung der Basalganglien konsistent nachgewiesen werden (Tabrizi et al. 2009; Tabrizi et al. 2011; Aylward et al. 1997; Kassubek et al. 2005). Einzelne Longitudinalstudien weisen auf eine mögliche Bedeutung der MRT zur Untersuchung der Progression dieser Veränderungen im Krankheitsverlauf hin (Kipps et al. 2005; Aylward et al. 2000, 2011; Tabrizi et al. 2011, 2012, 2013). So konnte bei präsymptomatischen Mutationsträgern über einen Zeitraum von 2 Jahren trotz fehlender Progression der klinischen Manifestation eine zunehmende Atrophie der grauen Substanz im Bereich der Basalganglien insbesondere im bilateralen Putamen, Pallidum und linken Nucleus caudatus (Kipps et al. 2005), beziehungsweise vorwiegend im Striatum (Aylward et al. 2011; Tabrizi et al. 2011, 2012) nachgewiesen werden.

1.2.4 Biomarker: Funktionelle Veränderungen

Neben der Erfassung der Gehirnstruktur haben Untersuchungen mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) als ergänzende bildgebende Verfahren in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen (Bohanna et al. 2008; Klöppel et al. 2009b). Die fMRT zeigte sich schon in vergangenen Studien als sensitive Methode für frühe Veränderungen der neuronalen Funktion während der präsymptomatischen Phase der HD. Veränderungen der Gehirnaktivität können, insbesondere in Abwesenheit struktureller Defizite, bis zu zwei Jahrzehnte vor dem geschätzten motorischen Onset nachgewiesen werden (Bohanna et al. 2008; Klöppel et al. 2009b; Paulsen 2009; Wolf et al. 2007). Von Bedeutung ist in diesem Kontext, dass die fMRT in der präklinischen Phase frühe Veränderungen der Gehirnaktivität auch ohne das Vorhandensein globaler oder regionaler Gehirnatrophie erfassen kann (Wolf et al. 2007; Wolf et al. 2008).

Testbasierte fMRT-Techniken, welche die Gehirnaktivierung während einer bestimmten (zumeist kognitiven) Aktivierungsbedingung bestimmen, wurden bereits in verschiedenen Studien für mehrere zu untersuchende Funktionen kognitiver Leistung genutzt, wie zum Beispiel bei komplexen motorischen Sequenzen (Klöppel et al. 2009a) oder beim Arbeitsgedächtnis (Wolf et al. 2007). Hierbei fanden sich frühe Veränderungen der Gehirnaktivierung bei preHD, wobei neuronale Veränderungen häufiger in kortikalen Regionen als in striatalen Bereichen gefunden wurden (Klöppel et al. 2009b). Betroffen waren überwiegend kortikale Regionen wie der laterale präfrontale Kortex und das Cingulum, motorische und prämotorische Regionen sowie parietale Gebiete. Eine frühe striatale Dysfunktion konnte hingegen nicht durchgehend gezeigt werden (siehe z.B. Reading et al. 2004; Wolf et al. 2007; Zimbelman et al. 2007).

Neben den regionalen Veränderungen der Gehirnaktivierung konnten jüngste Berichte über die funktionellen Interaktionen zwischen Gehirnregionen außerdem Veränderungen auf neuronaler Netzwerkebene (Feigin et al. 2007; Wolf et al. 2008a) aufzeigen. Dies deutet auf früh auftretende Konnektivitätsunterschiede bei preHD hin, welche genau wie die lokalen funktionellen Veränderungen mittels fMRT sichtbar gemacht werden können. Derzeit ist jedoch noch unklar, ob die Unterschiede der funktionellen Konnektivität mit bestimmten zeitlichen Abschnitten

der präsymptomatischen Phase assoziiert, d.h. abhängig von der zeitlichen Entfernung zum motorischen Symptomonset sind.

Eine bedeutsame klinische Variable bei der Untersuchung präsymptomatischer Mutationsträger ist die zeitliche „Nähe zum motorischen Onset“ (Years to Onset, YTO), da sich strukturelle und funktionelle Veränderungen bei preHD in Abhängigkeit dieser Variable abbilden lassen. Derzeit liegen nur wenige fMRT-Studien vor, welche explizit kognitive Funktionen bei preHD-Subgruppen im Hinblick auf dieses Kriterium untersucht haben (Paulsen et al. 2004; Wolf et al. 2007; Zimbelman et al. 2007). So zeigte zum Beispiel eine erste fMRT-Studie bei preHD eine geringere Aktivierung subkortikaler Regionen (Nucleus caudatus und Thalamus) bei der preHD-Subgruppe näher am Onset (preHDnear) (<12 YTO) verglichen mit gesunden Kontrollen. Im Gegensatz dazu wiesen preHD weiter entfernt vom Onset (preHDFar) (>12 YTO) eine vermehrte Aktivierung in kortikalen Regionen im Vergleich zu preHDnear und der Kontrollgruppe auf (Paulsen et al. 2004). Durch eine größere preHD-Stichprobe konnte eine darauffolgende Untersuchung die Ergebnisse erhöhter kortikaler Aktivierung in der preHDFar-Subgruppe reproduzieren (Zimbelman et al. 2007). Frühe Veränderungen der Gehirnaktivierung bei preHD konnten auch in einer fMRT-Studie zum verbalen Arbeitsgedächtnis aufgezeigt werden, in welcher ein Muster frontoparietaler Hyper- und Hypoaktivität während eines parametrisierten Arbeitsgedächtnisparadigmas gefunden wurde (Wolf et al. 2007). Obwohl sich die Testleistung bei Kontrollen und allen preHD-Probanden nicht unterschied, zeigten sowohl preHDFar- (>18 YTO) als auch preHDnear-Probanden (<18 YTO) eine signifikant schwächere Aktivierung im linken DLPFC während mittleren und hohen Levels der Arbeitsgedächtnisleistung, was auf eine belastungsabhängige Modulation der abnormen Gehirnfunktion bei preHD hindeutet. Zusätzlich zeigten preHDnear-Probanden eine erhöhte Aktivierung der linken inferioren parietalen und rechten superioren frontalen Gebiete verglichen mit preHDFar und Kontrollprobanden, wieder vor dem Hintergrund mittlerer und hoher kognitiver Anforderungen (Wolf et al. 2007). Die Beobachtung erhöhter Gehirnaktivierung in Abwesenheit jeglicher Unterschiede in der Verhaltensleistung wurde als „kompensatorisches“ neuronales Zeichen eines fortschreitenden neurodegenerativen Prozesses diskutiert, bei welchem ein höheres Ausmaß an Gehirnaktivität (im Vergleich zu gesunden Kollektiven) bei insgesamt unauffälliger behavioraler Performanz eine verstärkte

Rekrutierung neuronaler Ressourcen zur Aufrechterhaltung einer optimalen kognitiven Leistung reflektieren könnte (Wolf et al. 2007; Klöppel et al. 2009 a).

1.3 Fragestellung und Ziel der vorliegenden Studie

1.3.1 Aufmerksamkeit als Basisfunktion der Kognition

Aufmerksamkeitsdefizite gehören zu den frühesten kognitiven Manifestationen der HD (Lemiere et al. 2004) und nehmen im Verlauf der Erkrankung in ihrem Ausprägungsgrad zu (Snowden et al. 2002). Obwohl diese Aufmerksamkeitsdefizite mehrfach sowohl bei manifester als auch bei präklinischer HD gezeigt wurden (Campodonico et al. 1996; Müller et al. 2002; Sprengelmeyer et al. 1995; Verny et al. 2007), ist bisher über die funktionelle Integrität aufmerksamkeitsassoziierten Systeme bei HD-Mutationsträgern wenig bekannt. Zudem haben funktionell bildgebende Studien bei preHD bisher hauptsächlich motorische und exekutive Prozesse untersucht (Wolf et al. 2007; Gray et al. 2013; Klöppel et al. 2009a; für eine Übersicht siehe Klöppel et al. 2009b). Grundlegende Aspekte der Kognition wie Aufmerksamkeitsfunktionen, welche die Basis dieser kognitiven Leistungen darstellen, wurden bisher jedoch nicht untersucht. Aufmerksamkeit muss als Grundvoraussetzung für jede mnestiche und exekutive Leistung betrachtet werden (Callejas et al. 2004; Posner 2008). Deshalb können Untersuchungen von Korrelaten der Aufmerksamkeit auf neuronaler und Verhaltensebene bei preHD neue Erkenntnisse bezüglich basaler Aspekte der Kognition liefern, ohne höhere Anforderungen an die exekutive Leistung zu stellen.

1.3.1.1 Alertness

Als „Alertness“ wird eine basale Aufmerksamkeitsfunktion bezeichnet, die einen Organismus dazu befähigt, in Erwartung eines salienten Stimulus das Vigilanzniveau zu steigern und so die Reaktionsbereitschaft zu erhöhen. Hierbei lassen sich zwei Aspekte der Alertness unterscheiden: Die intrinsische Alertness (IA) beschreibt eine Komponente, die für die Aufrechterhaltung der Vigilanz verantwortlich ist. Sie wird bestimmt durch Messung der einfachen Reaktionszeit ohne einen vorherigen Warnreiz (Posner 2008). In Erwartung eines sensorischen Warnreizes, etwa eines auditorischen „Warntons“, können Aufmerksamkeitsniveau und Reaktionsbereitschaft vorübergehend gesteigert werden. Diese Komponente

der Alertness wird als „phasische Alertness“ (PA) bezeichnet (Sturm u. Willmes 2001).

1.3.2 Studienziele

Die Untersuchung präsymptomatischer Träger der HD-Genmutation mittels fMRT hatte das Ziel, die Verhaltensleistung und die Gehirnaktivierung während eines Alertnesstests im Vergleich zu Gesunden zu erfassen. Bei gesunden Personen ist das hier gewählte Aktivierungsparadigma im fMRT, welches die intrinsische und phasische Alertness erfasst, mit einer robusten frontoparietalen und subkortikalen Aktivierung assoziiert (Mottaghy et al. 2006; Sturm u. Willmes 2001; Thiel u. Fink 2007). Damit erscheint das in dieser Studie verwendete funktionelle Paradigma dazu geeignet, auf Verhaltensebene grundlegende Aspekte der Aufmerksamkeitsfunktion bei preHD zu erfassen und auf neuronaler Ebene die Aktivität und funktionelle Kopplung kortiko-subkortikaler Regionen abzubilden.

Auf Verhaltensebene sollte die Leistung von preHD-Probanden und gesunden Kontrollpersonen verglichen werden. Zur Erfassung der Unterschiede bezüglich neuronaler Korrelate der Alertnessleistung wurden Zwischengruppen-Vergleiche der mittels fMRT dargestellten Gehirnaktivierungsmuster für die IA- und die PA-Bedingung durchgeführt. Zur Beurteilung der Gehirnfunktion auf neuronaler Netzwerkebene wurden fMRT-Daten sowohl mithilfe univariater als auch multivariater statistischer Verfahren analysiert. Univariate Techniken erlauben dabei eine Aussage über die regionale Gehirnfunktion, im Gegensatz zu multivariaten Verfahren (in dieser Studie wurde die Independent Component Analysis [ICA] verwendet), welche die räumliche und zeitliche Kohärenz neuronaler Systeme charakterisieren (Esposito et al. 2006; Sambataro et al. 2010). Ein weiteres Ziel der Studie war es, eine Assoziation zwischen Gehirnfunktion und motorischer Onsetnähe abzubilden.

1.4 Hypothesen

Bezüglich der funktionellen Daten erwarteten wir Unterschiede in der kortiko-striatalen Aktivierung und der Netzwerkkonnektivität bei preHD-Teilnehmern entsprechend der YTO. Bei preHDnear-Probanden erwarteten wir daher eine Reduktion regionaler Aktivität und eine Hypokonnektivität neuronaler Netzwerke

im Vergleich zu preHD-Probanden mit einer längeren Zeitspanne bis zum motorischen Onset (preHDfar) wie auch im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden.

Es konnten folgende Hypothesen formuliert werden:

Hypothese 1:

- Während des Alertnesstests weisen preHD im Vergleich zu Gesunden Veränderungen der kortikostriatalen Aktivierung auf.

Hypothese 2:

- Während des Alertnesstests weisen preHD im Vergleich zu Gesunden Veränderungen der funktionellen Netzwerkkonnektivität auf.

Hypothese 3:

- YTO und funktionelle Veränderungen bei preHD sind negativ korreliert.

Hypothese 4:

- Diejenigen Regionen, welche bei preHD eine Veränderung der Gehirnaktivität aufweisen, sind nicht von regionaler Atrophie betroffen.

2 Methodik

2.1 Auswahl des Studienkollektivs

Wir untersuchten 18 preHD mit einer molekulargenetisch gesicherten Mutation im HTT-Gen (≥ 39 CAG Repeats) und einem „diagnostic confidence score“ von ≤ 2 auf der „motor Unified Huntington’s Disease Rating Scale“ (motor UHDRS, Huntington Study Group 1996) (siehe Tabelle 1). Da das funktionelle Alertness-netzwerk lateralisiert ist, war Rechtshändigkeit (Oldfield 1971) ein wesentliches Einschlusskriterium für die Studienteilnahme. Als Ausschlusskriterien galten andere neurologische Störungen, Traumata des Kopfes oder eine Lernbehinderung/-schwäche in der Vorgeschichte. Alle Teilnehmer unterzogen sich einer neurologischen und psychiatrischen Untersuchung durch klinisch tätige Ärzte der Neurologischen Universitätsklinik Ulm und der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie III des Universitätsklinikums Ulm. Die klinische und psychometrische Untersuchung umfasste die komplette UHDRS, das Beck Depression Inventory (BDI, Beck et al. 1961) und die 21-item Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D); Achse I- und Achse II- Störungen gemäß DSM-IV-TR wurden mithilfe eines semistrukturierten Interviews ausgeschlossen. Ein preHD-Teilnehmer wurde zum Zeitpunkt der Datenerhebung mit einem Antidepressivum behandelt (Venlafaxin, mittlere Tagesdosis 150mg), bei allen anderen Probanden lag zu diesem Zeitpunkt keine Einnahme von Psychopharmaka vor. Die gesunde Kontrollgruppe bestand aus 18 Teilnehmern, die gemäß Alter, Geschlecht und Bildung zur preHD-Gruppe gematcht wurden. Zur Erfassung des Bildungsstands wurde die Gesamtanzahl der abgeschlossenen Schul- und Ausbildungsjahre herangezogen (siehe Tabelle 1). Wie bei den Mutationsträgern galten auch bei den Gesunden neurologische Erkrankungen oder psychische Störungen gemäß DSM-IV-TR als Ausschlusskriterien. Zum Zeitpunkt des Studienbeginns lagen sowohl das positive Votum der Ethikkommission der Universität Ulm als auch die schriftliche Einwilligung der Probanden nach ausführlicher Aufklärung im Sinne eines „written informed consent“ vor.

Tabelle 1: Demographische und klinische Daten. EHI: Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield 1971); BDI: Beck depression inventory; UHDRS: Unified Huntington's disease rating scale; HAMD: Hamilton depression rating scale; YTO: years to onset, d.h. Anzahl der verbleibenden Jahre bis zum (mit einer Wahrscheinlichkeit von 60%) geschätzten motorischen Onset (Langbehn et al. 2004); MW: Mittelwert; SD: Standard Deviation, Standardabweichung; n: Anzahl; n.a.: Daten nicht verfügbar; CAG: Cytosin, Adenin, Guanin (genetisches Codon für die Aminosäure Glutamin); preHD: präsymptomatische Mutationsträger der Huntington Krankheit.

	Kontrollen (n=18)		preHD (n=18)		p-Wert
	MW	SD	MW	SD	
Alter (in Jahren)	37,2	10,3	36,3	9,0	0,8
Bildungsstand (in Jahren)	15,1	2,7	14,7	2,0	0,7
Geschlecht (m/w)	9/9		8/10		
EHI score	88,1	12,1	85,1	14,5	0,5
CAG Repeat-Länge	n.a.		42,1	3,1	
YTO	n.a.		21,9	13,3	
UHDRS motor score	n.a.		3,1	3,0	
UHDRS behavioral score	n.a.		3,0	6,7	
UHDRS cognitive score	n.a.		329,8	32,3	
BDI score	1,1	1,9	4,1	4,7	0,02
HAMD score	1,2	1,6	2,2	2,6	0,2

Eine weitere Einteilung der preHD-Teilnehmer erfolgte in zwei Subgruppen, welche sich am YTO-Median (= 18,7 Jahre) bis zum geschätzten motorischen Symptomonset orientierte:

Diejenigen preHD-Teilnehmer, welche sich zum Zeitpunkt der Datenerhebung näher am Onset befanden als der Median, wurden als preHDnear, alle anderen dementsprechend als preHDFar bezeichnet (siehe Tabelle 2). Die Schätzung der verbleibenden Jahre bis zum Onset erfolgte hierfür unter Verwendung einer auf Alter und CAG Repeat-Länge basierenden Regressionsformel (Langbehn et al. 2004), die das Alter definiert, in welchem mit einer Wahrscheinlichkeit von 60 % erste motorische Symptome erwartet werden.

Tabelle 2: Demographische und klinische Daten. EHI: Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield 1971); BDI: Beck depression inventory; UHDRS: Unified Huntington's disease rating scale; HAMD: Hamilton depression rating scale; YTO: years to onset, d.h. Anzahl der verbleibenden Jahre bis zum (mit einer Wahrscheinlichkeit von 60% geschätzten) motorischen Onset (Langbehn et al. 2004); MW: Mittelwert; SD: Standard Deviation, Standardabweichung; n: Anzahl; n.a.: Daten nicht verfügbar; CAG: Cytosin, Adenin, Guanin (genetisches Codon für die Aminosäure Glutamin); preHD: präsymptomatische Mutationsträger der Huntington Krankheit; preHDnear: preHD näher am motorischen Onset als der Median; preHDfar: preHD weiter entfernt vom motorischen Onset als der Median.

	preHDfar (n=9)		preHDnear (n=9)		p-Wert
	MW	SD	MW	SD	
Alter (in Jahren)	32,9	7,0	39,8	9,8	0,1
Bildungsstand (in Jahren)	14,8	2,1	14,7	2,0	0,9
Geschlecht (m/w)	2/7		6/3		0,01*
EHI score	88,1	12,1	85,1	14,5	0,5
CAG Repeat-Länge	40,1	1,5	44,0	3,1	0,00
YTO	33,0	8,9	10,8	4,4	0,00
UHDRS motor score	2,7	2,8	3,4	3,2	0,6
UHDRS behavioral score	0,0	0,0	6,8	8,7	0,05
UHDRS cognitive score	331,9	23,0	327,7	40,9	0,8
BDI score	3,9	4,8	4,3	4,9	0,8
HAMD score	2,1	2,4	2,2	2,9	0,2

2.2 Datenerhebung

2.2.1 Verhaltensdaten

Zur Beurteilung der in dieser Studie untersuchten basalen Aufmerksamkeitsprozesse verwendeten wir ein Alertnessparadigma aus einer standardisierten neuropsychologischen Testbatterie (TAP, Zimmermann u. Fimm 1994), welche so modifiziert wurde, dass sowohl die intrinsischen als auch die phasischen Aspekte der Alertness gemessen werden konnten (siehe Abbildung 1). Bei diesem Test,

welcher aus zwei Aktivierungsbedingungen bestand, hatte der Proband die Aufgabe, mit dem rechten Mittelfinger möglichst rasch eine Taste zu drücken, sobald ein „X“ auf dem Bildschirm erschien. Die Grundbedingung zwischen den einzelnen Stimuli zeigte einen weißen Punkt. Die erste Bedingung (IA, intrinsische Alertness), bei welcher das „X“ in rein zufälligen randomisierten Zeitintervallen auf dem schwarzen Bildschirm dargeboten wurde, diente der Untersuchung der tonischen Alertness. Bei der zweiten Aktivierungsbedingung (PA, phasische Alertness) ging dem visuellen Stimulus in unterschiedlichen Zeitabständen ein kurzes akustisches Warnton von 1000 Hertz voraus. Das Zeitintervall zwischen Warnton und Stimulus lag dabei zwischen 300 und 700 Millisekunden (ms). Bei der hier gemessenen PA erwarteten wir aufgrund der Steigerung der Reaktionsbereitschaft durch den Warnton geringere Reaktionszeiten im Vergleich zur IA. Als relevante Testmaße wurden bei beiden Bedingungen der Median der korrekten Reaktionszeiten sowie die Anzahl der Auslassungen (falsch negative Reaktionen) erfasst.

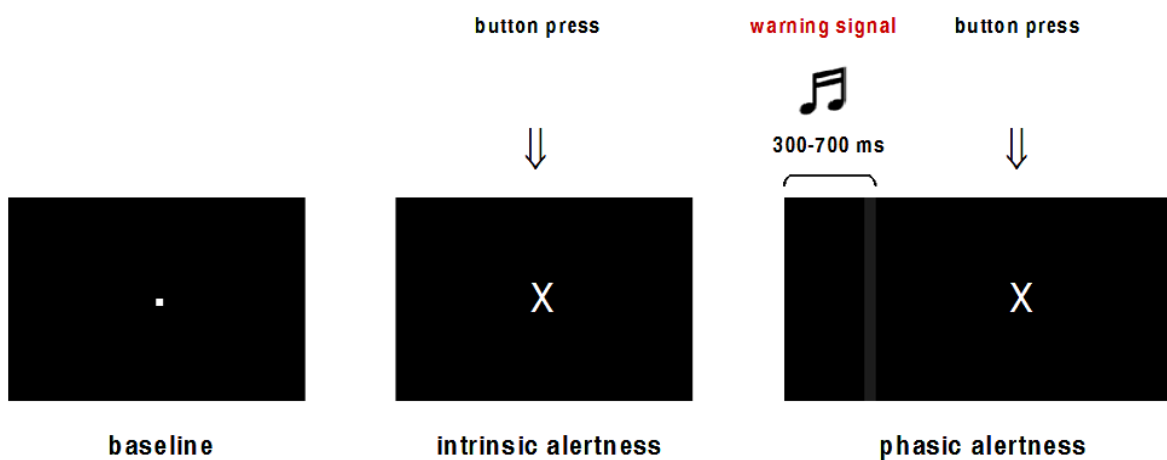


Abbildung 1: Aktivierungs-Task für die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT); zur genauen Beschreibung der experimentellen Methodik siehe Text.

2.2.2 Funktionelle Daten

Die funktionellen Daten wurden mit einem 3 Tesla Magnetom ALLEGRA MRT-System (Siemens, Erlangen, Deutschland) mit einer Standard-Radiofrequenzspule für die Signaldetektion erhoben. Die Teilnehmer lagen während der Messung auf dem Rücken, der Kopf wurde mit Schaumstoff fixiert. Ein Kopfhörer diente der

Präsentation akustischer Signale sowie der Möglichkeit der Kommunikation des Untersuchers mit dem Probanden zwischen den einzelnen Messungen. Visuelle Stimuli wurden über eine LCD Video-Brille dargeboten (Resonance Technologies, Northridge, CA); Kunststofflinsen verschiedener Stärken machten bei Bedarf eine individuelle Visusanpassung möglich.

Mittels eines echo planar imaging (EPI) Protokolls wurden T2*-gewichtete Bilder in axialer Orientierung (TR/TE=2200/39 ms, FoV=230 mm, 30 Schichten mit einer Schichtdicke von 3mm und einer Schichtlücke von 25%) mit Schnittführung parallel zu einer virtuellen Linie zwischen Commissura anterior und Commissura posterior („AC-PC-Linie“) erstellt.

Im Tomographen wurde der Alertnesstest während eines einzigen Durchgangs ausgeführt (d.h. Scanpausen waren zwischen den Einzelbedingungen nicht vorgesehen), woraus sich 183 MRT-Volumina des gesamten Gehirns ergaben (Gesamtdauer der Erfassung: 6 min 42,6 s). Die ersten 10 Volumina der Testreihe wurden vor der Datenanalyse verworfen, um MRT-Äquilibrationseffekte zu berücksichtigen. Das Stimulationsprotokoll für die fMRT-Untersuchung folgte einem in mehrere Blöcke aufgeteilten Design, wobei jeder Aktivierungsblock aus 10 Durchgängen der visuellen Stimuluspräsentation mit oder ohne vorausgehendes akustisches Signal bestand. Die experimentellen Blöcke wurden in der folgenden Reihenfolge angeordnet:

IA(1) - PA(1) - PA(2) - IA(2) - IA(3) - PA(3) - PA(4) - IA(4).

Blöcke mit einer inaktiven „Baselinebedingung“ mit einer Dauer von 22 Sekunden (s) wurden zwischen die Aktivierungsbedingungen eingefügt (siehe Abbildung 1). Vor der MRT-Untersuchung übten alle Teilnehmer den Test anhand einer Parallelversion an einem Computer außerhalb des Scanners.

Für die IA-Bedingung wurden die virtuellen (das heißt für die Probanden nicht sichtbaren) Intervalle zwischen den Trials (ITI, inter-trial intervals) in Abständen zwischen 595 und 1495 ms (Mittelwert [MW]: 1045 ms, Standardabweichung [SD]: 291 ms) „gejittert“. Ein zweiter Jitter-Vorgang wurde vor dem Erscheinen des Zielstimulus („X“) in Intervallen zwischen 160 und 1060 ms (MW: 610 ms, SD: 291

ms) eingebracht. Die Präsentation des „X“ hatte eine fixe Dauer von 500 ms, aber mit einem antwortabhängigen Abbruch. Insgesamt dauerte jeder Durchgang 2155 ms. Ein Block der IA-Bedingung dauerte 22 s, wie auch der darauffolgende Baseline-Block.

Für die Durchgänge mit der PA-Bedingung gab es für die (virtuellen) ITI randomisierte Jitterzeiten zwischen 755 und 955 ms (MW: 848 ms, SD: 82 ms). Die Dauer des Warntons hatte eine fixe Länge von 500 ms; anschließend wurde ein zweiter Jitter-Vorgang zwischen 200 und 400 ms (MW: 308 s, SD: 82 ms) vor dem Erscheinen des Zielstimulus verwendet. Die Präsentation des Zielstimulus hatte auch hier eine fixe Dauer von 500 ms mit vorzeitiger antwortabhängiger Abbruchmöglichkeit. Die gesamte Dauer eines PA-Durchgangs betrug 2155 ms. Analog zur Baseline und zur IA-Bedingung dauerte ein PA-Block ebenfalls 22 s.

2.2.3 Strukturelle Daten

Zusätzlich zu den fMRT-Messungen wurden hochauflösende strukturelle Daten erhoben und in die Analyse mit einbezogen, um den Einfluss potenzieller früher kortikaler und subkortikaler Atrophie der grauen Substanz in Regionen mit veränderter Gehirnaktivierung und Konnektivität auszuschließen. Auch die hochauflösenden strukturellen Daten wurden mithilfe eines 3 Tesla Magnetom ALLEGRA MRT-Systems (Siemens, Erlangen, Deutschland) erhoben. Die MRT-Parameter der 3D-MPRAGE (dreidimensionale magnetization-prepared rapid gradient-echo) Sequenzen waren wie folgt: TE=3,93 ms; TR=2080 ms; TI=1100 ms; FoV=256; axiale Schichtung; 256 Schichten; Schichtdicke=1mm; Voxelgröße=1,0×1,0×1,0.

2.3 Datenauswertung

2.3.1 Analyse der Verhaltensdaten

Für beide Bedingungen (IA und PA) wurden mediane Reaktionszeiten (RZ) berechnet. Zur Bestimmung der alertnessabhängigen RZ wurde die RZ der PA-Bedingung von derjenigen der IA-Bedingung abgezogen. Zusätzlich wurde die

Anzahl der Auslassungen bei beiden Bedingungen berücksichtigt. Unterschiede zwischen Kontrollprobanden und preHD-Teilnehmern wurden mittels t-Test-Berechnungen für jede Messung und Bedingung bestimmt (nominales $p < 0,05$).

2.3.2 Analyse der funktionellen Daten

Bei der Analyse der funktionellen Daten waren sowohl Veränderungen regionaler Gehirnaktivität als auch Veränderungen der neuronalen Kopplung („funktionellen Konnektivität“) von Interesse. Daher wurde die fMRT-Datenanalyse sowohl mit uni- als auch mit multivariaten statistischen Verfahren durchgeführt. Letztere sind dazu geeignet Konnektivitätsaspekte zeitlich und räumlich kohärenter neuronaler Systeme zu bestimmen (Esposito et al. 2006; Sambataro et al. 2010).

Die fMRT-Datenanalyse erfolgte mithilfe der Software MATLAB, Version 7.3 (MathWorks, Natick, MA) und dem fMRT-Datenanalysepaket „Statistical parametric mapping“ (SPM5, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London).

2.3.2.1 Datenvorverarbeitung

Es erfolgte zunächst die Vorverarbeitung der Rohdaten mittels bestimmter Korrekturmaßnahmen. Für eine einheitliche Orientierung im Raum wurden die AC-PC-Linie in die individuellen Datensätze eingefügt und die Daten in einen dreidimensionalen Koordinatenraum gelegt: Als Nullpunkt ($x=0$, $y=0$, $z=0$) wurde die anatomische Lage der Commissura anterior festgelegt, wobei Punkte mit positivem x-Wert vor dem Nullpunkt, Punkte mit positivem y-Wert rechts davon und Punkte mit positivem z-Wert oberhalb lokalisiert waren.

Ein wichtiges Ziel war es zunächst, selbst geringe Bewegungsartefakte, welche während der Messung im MRT kaum vermieden werden können, möglichst zu minimieren. Beim sogenannten „realignment“ (Friston 2003), also einer „Neuausrichtung“, können Translationen und Rotationen des starren Körpers („rigid body transformation“) durchgeführt werden. Das bedeutet, dass das Schnittbild in allen drei Ebenen verschoben und um die jeweiligen Achsen gedreht werden kann.

Mittels Interpolation findet daraufhin eine Neuausrichtung im Raum statt und die Daten werden zur Deckung gebracht. Um eine direkte Vergleichbarkeit der strukturell unterschiedlichen Gehirne zu ermöglichen wurden nach Korrektur der Bewegungsartefakte alle Daten auf das SPM5 EPI Standardgehirn („Template“) räumlich normalisiert. Das in SPM5 standardmäßig verwendete Template basiert auf einer Mittelung anatomisch gesunder Gehirnaufnahmen des Montreal Neurological Institute (MNI). Danach wurden die Bilder mit einem dreidimensionalen 10 mm-Gauß-Kernel räumlich geglättet („smoothing“). Dieses „smoothing“, bei welchem die Grauwerte benachbarter Voxel miteinander verrechnet werden, ermöglicht durch die Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses eine leichtere Abgrenzbarkeit „echter“ Aktivierung von Artefakten. Der Beitrag der einzelnen Voxel wird durch eine Gauß-Verteilung bestimmt, wobei das zentrale Voxel den höchsten Beitrag hat. Hierdurch wird die Sensitivität späterer Gruppenvergleiche erhöht.

2.3.2.2 Univariate Analysen

Univariate Verfahren für die fMRT-Datenanalyse ermöglichen eine Aussage zur regionalen Aktivität. Die mathematisch-statistische Grundlage hierfür ist das Allgemeine Lineare Modell („general linear model“, GLM, Friston et al. 1995). Dabei wird statistisch getestet, ob das gemessene Signal in einem Voxel tatsächlich in Zusammenhang steht mit dem Vorhandensein der Prädiktoren, in diesem Fall also mit der IA- oder der PA-Bedingung, oder ob es unabhängig davon ist.

2.3.2.3 Einzelanalysen (1st Level-Analyse)

Die 1st Level-Analyse beschreibt die individuelle Auswertung der Daten pro Testperson. Hier wurde die Sequenz der zeitlichen Ereignisse jedes einzelnen Voxels in Zusammenhang mit den beiden Regressoren (IA- und PA-Bedingung) gestellt. Das Vorhandensein eines Stimulus wurde mit der variierenden hämodynamischen Antwortfunktion zu einer Funktion modelliert, welche den erwarteten zeitlichen Verlauf der einzelnen Voxel darstellte und somit als Vergleichsmodell diente. Schließlich wurden die erhaltenen Daten in einer individuellen „Designmatrix“ abgebildet und um globale Effekte bereinigt. Durch

das Einbeziehen der individuellen Bewegungsparameter als Kovariaten in das individuelle Modell konnte im Rahmen der Einzelanalyse eine zweite Bewegungskorrektur der Daten erreicht werden. Nieder- und hochfrequente Schwankungen des MR-Signals wurden über einen Hochpassfilter (128 s) und einen Gauß'schen Tiefpassfilter (4 s) beseitigt.

Die folgenden Kontraste wurden für jeden Teilnehmer mittels linearer Kontraste berechnet: 1. IA= Aktivierung während der IA-Bedingung; 2. PA= Aktivierung während der PA-Bedingung; 3. PA>IA= alarmierungsabhängige Aktivität, z.B. Unterschiede in der neuronalen Aktivität bei vorgewarnten (PA-) versus nicht vorgewarnten (IA-) Bedingungen (Thiel u. Fink 2007).

Für die Innergruppen-Analysen wurden voxelweise t-Tests gegen die Nullhypothese nullter Ordnung genutzt, um Aktivierungskarten für die einzelnen Bedingungen (IA, PA, PA>IA) zu erstellen.

2.3.2.4 Gruppenvergleiche (2nd Level-Analyse)

Gruppenvergleiche zwischen gesunden Kontrollen, preHDFar- und preHDnear-Teilnehmern wurden mittels „2nd Level-Analysen“ (Holmes u. Friston 1998) durchgeführt. Hierfür wurden die individuellen Kontraste der 1st Level-Analyse (IA, PA, PA>IA) und eines Varianzanalysemodells (analysis of variance, ANOVA) verwendet, worin Alter, Geschlecht und BDI-Scores als Störvariablen („nuisance variables“) enthalten waren. Zunächst wurden mithilfe von voxelweisen t-Tests gruppenspezifische „positive“ Aktivierungskarten für die entsprechenden Kontraste/Bedingungen (IA, PA und PA>IA) berechnet. Für alle 2nd Level-Analysen wurden ein Signifikanzniveau von $p < 0,001$ (unkorrigiert auf Voxel-Ebene) und eine räumliche Korrektur von k (cluster extent)=50 Voxel ($p < 0,05$) definiert (Forman et al. 1995).

2.3.2.5 Independent Component Analysis (ICA)

Die ICA ist eine multivariate statistische Technik, welche die Unabhängigkeit zwischen Output-Komponenten der MRT-Daten maximiert (Calhoun et al. 2001, 2004) und somit eine Reihe räumlich nicht überlappender und zeitlich synchroner Gehirnnetzwerke identifiziert. Die ICA erlaubt die Detektion funktioneller Ko-

varianzmuster, die als räumlich und zeitlich kohärente und voneinander maximal unabhängige Netzwerke operationalisiert werden können (Calhoun et al. 2008). Die ICA erlaubt damit eine Analyse der funktionellen Netzwerkkonnektivität (Esposito et al. 2006; Sambataro et al. 2010). In dieser Studie wurde eine räumliche ICA mithilfe der "Group ICA for fMRI Toolbox" (GIFT; <http://icatb.sourceforge.net>) (Correa et al. 2005) durchgeführt. Die Dimensionalität der funktionellen Daten für jedes Subjekt wurde mithilfe dreier aufeinanderfolgender Schritte der Hauptkomponenten-Analyse („Principal Component Analysis“) durchgeführt; daraus resultierte eine für alle Subjekte gemischte Matrix („mixing matrix“). Anschließend erfolgte eine ICA-Dekomposition unter Verwendung eines „Infomax“-Algorithmus, um 18 unabhängige Komponenten (Independent Components, ICs) zu extrahieren, welche aus räumlichen Karten und ihren korrespondierenden Signalintensitätsveränderungen (Signalzeitverläufen, „time courses“) bestanden. Die Komponentenanzahl wurde mithilfe der „minimum description length“-Kriterien geschätzt (Calhoun et al. 2001; Li et al. 2007). Zunächst wurde für jedes Subjekt eine Reihe effektiv unabhängiger und identisch verteilter Datenstichproben mittels eines Subsampling-Algorithmus ermittelt, der Median dieser Werte über die gesamte Stichprobe wurde dann zur Schätzung der Komponentenanzahl verwendet. Aus den gemittelten ICs erfolgte anschließend eine Rekonstruktion der individuellen ICs. Die individuellen ICs, bestehend aus individuellen räumlich unabhängigen Karten und Zeitverläufen, wurden schließlich zeitlich sortiert. Hierzu wurden die Regressoren der Einzelbedingungen (z.B. IA und PA) mit dem zeitlichen Signalverlauf der einzelnen Komponenten korreliert. Um mit beiden Alertness-Bedingungen (IA und PA) assoziierte Netzwerke zu beurteilen, wurden für Zwischengruppen-Analysen zwei Komponenten („components of interest“, COI) gewählt, welche eine signifikante positive Korrelation sowohl mit den IA- als auch mit den PA-Regressoren aufwiesen.

Für Einzelgruppen-Analysen wurden voxelweise t-Tests verwendet, um Zwischengruppen-Karten für jedes COI zu berechnen, mit einem Signifikanzniveau von $p < 0,001$ (unkorrigiert auf Voxel-Ebene) und einer räumlichen Korrektur von $k=50$ Voxel ($p < 0,05$) (Forman et al. 1995). Vergleiche zwischen gesunden Kontrollen, preHDFar- und preHDnear-Teilnehmern wurden mithilfe eines 2^{nd} Level-ANOVA-Modells berechnet. Geschlecht, Alter und BDI-Scores wurden in diesem Modell als

Störvariablen mit einbezogen. Auch für diese Analysen wurden ein Signifikanzniveau von $p < 0,001$ (unkorrigiert auf Voxel-Ebene) und eine räumliche Korrektur von $k=50$ Voxel ($p < 0,05$) definiert (Forman et al. 1995).

2.3.2.6 Korrelationen zwischen Gehirnfunktion und klinischen und behavioralen Variablen

Um die Beziehung zwischen neuronalen Veränderungen und klinischen Variablen (CAG Repeat-Länge, Jahre bis zum Symptomonset, UHDRS-Scores) zu untersuchen, wurden beta-Parameter von den GLM-Analysen und von der ICA gewonnen. Diese Parameter wurden aus Cluster-Maxima extrahiert, die aus den Zwischengruppen-Vergleichen resultierten (s.a. Abschnitt 3.4.3). Alle Analysen wurden mithilfe der Statistica Software (Version 6.0, StatSoft Inc., Tulsa, OK, U.S.A.) durchgeführt. Es wurden schrittweise multiple Regressionsanalysen durchgeführt. Die Signifikanzschwelle für die Prädiktoren lag bei $p < 0,05$. Zwischen Gehirnfunktion und Verhaltensvariablen wurden darüber hinaus exploratorische Korrelationsanalysen ($p < 0,05$) berechnet. Mithilfe des Shapiro-Wilks-W-Tests konnte eine Normalverteilung der Daten bestätigt werden. Die Berechnung der Korrelationen erfolgte dann unter Verwendung von Verhaltensvariablen (RZ während IA- und PA-Bedingung) und beta-Parametern.

2.3.3 Strukturelle Datenanalyse

2.3.3.1 Voxelbasierte Morphometrie (VBM)

Die VBM-Analysen in der vorliegenden Studie wurden mit SPM5 und MATLAB 7.3 (MathWorks, Natick, MA) durchgeführt. Wir verwendeten eine Erweiterung von SPM5, die VBM Toolbox zur strukturellen Datenanalyse, verfasst von C. Gaser (<http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm>). Voxelbasierte Verfahren wie die VBM (Ashburner u. Friston 2000) ermöglichen die Analyse eines jeden dreidimensionalen Bildpunktes („Voxel“) des Gesamtgehirnvolumens. Der Vergleich der Voxel verschiedener Gehirne erfordert die vorherige räumliche Anpassung der zu untersuchenden strukturellen MRT-Datensätze an ein gemeinsames Referenzgehirn (räumliche Normalisierung) im standardisierten stereotaktischen Raum (MNI-Raum). Anschließend erfolgte die Zuteilung der einzelnen Voxel zur grauen

Substanz (GS), zur weißen Substanz (WS) oder zum Liquor cerebrospinalis. Hierfür wurde mittels VBM für jedes Voxel die Wahrscheinlichkeit der Zugehörigkeit zu einem dieser Kompartimente berechnet. Es wurden nun für beide Kompartimente (GS und WS) sogenannte „modulierte“ Karten erstellt, welche für jedes Voxel die Zugehörigkeit zum entsprechenden Kompartiment zeigen (Ashburner u. Friston 2000). Durch die sogenannte Modulation wurden die durch die Normalisierung verloren gegangenen Volumeninformationen wieder in die Daten integriert. Anschließend erfolgte die Glättung der Daten mit einem isotropischen Gauß-Kernel von 8 mm. Mit den erhaltenen modulierten Daten wurden alle Zwischengruppen-Analysen zur Detektion von lokalen Unterschieden in der Verteilung von GS und WS durchgeführt. Um Gehirnregionen mit Veränderungen des Volumens der grauen Substanz (GS Volumen, GSV) bei preHD-Probanden im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe zu identifizieren, wurde eine Gruppen-Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt, die Alter und Geschlecht als Störvariablen mit einbezogen. Diese Analysen ergaben statistische parametrische Karten, basierend auf einem Signifikanzniveau von $p < 0,001$ (unkorrigiert auf Voxel Ebene; $p < 0,05$ korrigiert auf Cluster-Ebene).

Die in dieser Arbeit aufgeführten stereotaktischen Koordinaten beziehen sich auf die Voxel mit lokal maximalem T-Wert innerhalb eines signifikant aktivierten räumlichen Clusters.

Es wurden zunächst stereotaktische Koordinaten im Talairach-Raum (Talairach u. Tournoux 1988) erhoben und anschließend in den MNI-Raum konvertiert (siehe Lancaster et al. 2007 und http://www.brainmap.org/icbm2tal/icbm_spm2tal.m).

3 Ergebnisse

3.1 Teilnehmer

Für alle preHD-Probanden zeigten sich niedrige UHDRS-Motorscores. Alle drei Gruppen, d.h. preHDnear, preHDfar und die Kontrollgruppe, waren vergleichbar bezüglich Alter und Bildung (siehe Tabelle 2). Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen preHDfar- und preHDnear-Probanden bezüglich des Geschlechts (χ^2 ; $p < 0,01$), der CAG Repeat-Länge und der geschätzten YTO ($p < 0,05$; siehe auch Tabelle 2). Die BDI-Scores waren bei beiden preHD-Gruppen signifikant höher als bei den Kontrollen ($p < 0,02$), wohingegen sich die HAMD-Scores nicht signifikant unterschieden (siehe auch Tabelle 1).

3.2 Verhaltensdaten

Die Reaktionszeiten von preHD-Teilnehmern und Kontrollprobanden in der IA- und der PA-Bedingung unterschieden sich nicht signifikant. Die Reaktionen während der PA-Bedingung waren bei beiden Gruppen in gleichem Maße schneller als während der IA-Bedingung. Signifikante Unterschiede bezüglich der Anzahl der Auslassungen fanden sich weder im Vergleich der einzelnen Subgruppen noch in der Betrachtung der beiden Bedingungen (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Verhaltensdaten während der funktionellen Magnetresonanztomographie. Gezeigt sind die jeweiligen Gruppen-Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD, Standard Deviation) der Anzahl der Auslassungen und der Reaktionszeiten (RZ) während der IA-/PA-Bedingungen (intrinsische/ phasische Alertness) sowie der Differenz der RZ zwischen PA und IA. PreHD: präsymptomatische Mutationsträger der Huntington Krankheit; n: Anzahl.

	Kontrollen (n=18)		preHD (n=18)		p-Wert
	MW	SD	MW	SD	
RZ IA-Bedingung (ms)	277,2	37,9	275,3	37,6	0,9
RZ PA-Bedingung (ms)	236,3	34,4	236,5	32,2	1,0
RZ Differenz PA>IA (ms)	-40,4	29,2	-38,9	24,4	0,9
Anzahl der Auslassungen (IA)	1,0	2,1	1,6	3,3	0,6
Anzahl der Auslassungen (PA)	0,6	0,6	2,2	5,1	0,2

3.3 Strukturelle Daten

Im Vergleich zu gesunden Kontrollen zeigten preHD-Teilnehmer bei den MRT-Untersuchungen ein geringeres Volumen des medialen frontalen Kortex (Brodmann-Areal [BA] 10; x=1; y=50; z=8; Z=4,11; k=477 Voxel; siehe auch Abbildung 5). Dieser Effekt wurde weitgehend durch die preHDnear-Gruppe erklärt (medialer frontaler Gyrus [BA 10; x=-1; y=50; z=6; Z=3,58; k=163 Voxel und x=3; y=43; z=-8; Z=3,37; k=107 Voxel]), wohingegen die preHDfar-Gruppe im Vergleich zu gesunden Kontrollen keine signifikante Volumenminderung aufwies. Das totale intrakranielle Volumen (TIV) der preHD-Teilnehmer unterschied sich nicht signifikant von dem der gesunden Kontrollen (MW/SD: 1522,7/134,1 ml und 1467,0/158,4 ml; $p < 0,33$). Vergleiche zwischen einzelnen Subgruppen ergaben ebenfalls keine signifikanten TIV-Unterschiede: preHDfar vs. Kontrollen ($p < 0,13$); preHDnear vs. Kontrollen ($p < 0,71$) und preHDfar vs. preHD-near ($p < 0,39$).

3.4 Funktionelle Daten

3.4.1 GLM Zwischengruppen-Analysen

Bedingungsunabhängig (Aktivierungshaupteffekt) zeigte sich eine Aktivierung rechtslateralisierter lateral präfrontaler, parietaler, temporalen, okzipitaler und subkortikaler Regionen (siehe Abbildung 2).

Der PA>IA Vergleich zeigte sowohl bei den preHD-Teilnehmern als auch bei den Kontrollen eine Aktivierung in bilateralen auditorischen und motorischen Arealen, in superioren temporalen Regionen, im Precuneus und im medialen frontalen Kortex (siehe Abbildung 2).

Für jede Bedingung (IA, PA) wurden Zwischengruppen-Unterschiede berechnet. Während der IA-Bedingung zeigten die Vergleiche zwischen Kontrollen und preHDnear beziehungsweise preHDfar sowie zwischen den beiden Subgruppen der preHD keine signifikanten Unterschiede.

Während der PA-Bedingung hingegen waren der rechte dorsolaterale präfrontale Kortex (DLPFC, Gyrus frontalis [BA 9; x=40; y=34; z=28; Z=3,66; k=75 Voxel]), der linke Gyrus frontalis (BA 6; x=-4; y=-6; z=56; Z=3,27; k=79 Voxel) und das rechte Putamen (x=20; y=12; z=-4; Z=3,68; k=131 Voxel) bei preHD weniger aktiv als bei den Kontrollen. Verglichen mit preHDfar-Probanden zeigten preHDnear-Teilnehmer eine verminderte Aktivierung im rechten lingualen Gyrus (BA18; x=18; y=-90; z=-4; Z=4,04; k=112 Voxel) und im rechten Putamen (x=28; y=10; z=-6; Z=3,91; k=294 Voxel) (siehe Abbildung 2). Diese Veränderungen zeigten sich nur in der preHDnear-Subgruppe. PreHDfar-Probanden und Kontrollen unterschieden sich nicht signifikant. Die Vergleiche preHDnear bzw. preHDfar > Kontrollen und preHDnear > preHDfar erbrachten keine signifikanten Ergebnisse (siehe Abbildung 2).

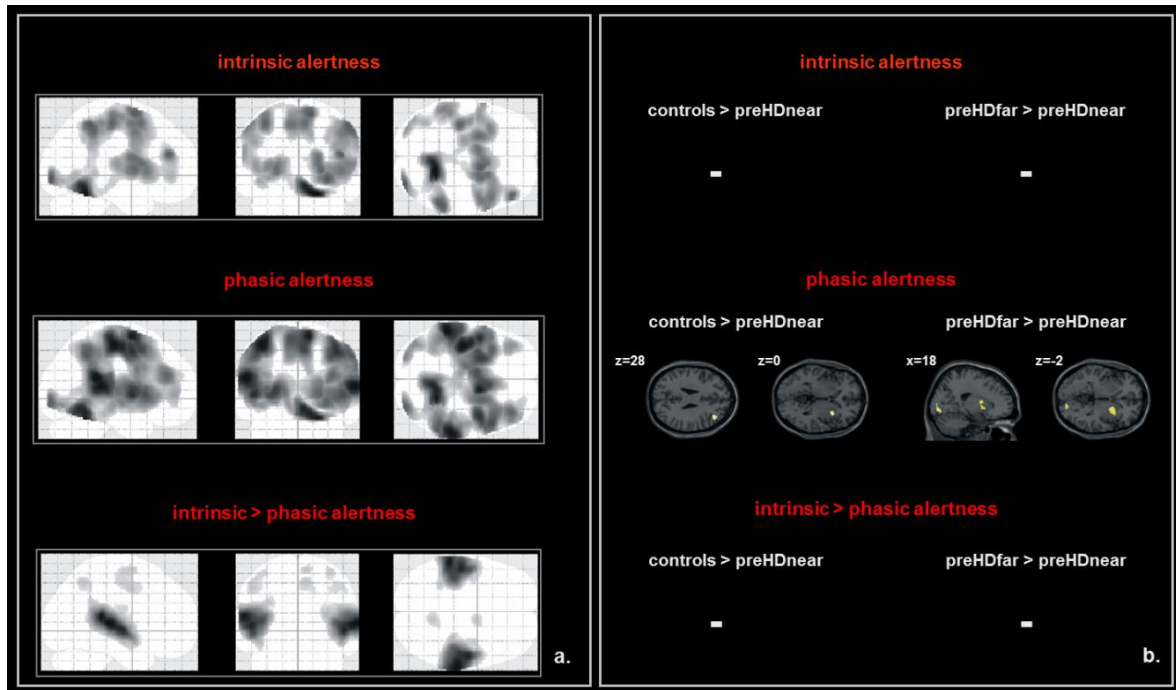


Abbildung 2:

a: Gehirnaktivierung während der IA/PA-Bedingung (intrinsische/phasische Alertness) und unterschiedliche Aktivierungseffekte (PA>IA). Ergebnisse der General linear model (GLM) 2nd Level-t-Tests (Kontrollen vs. präsymptomatische Mutationsträger der Huntington Erkrankung [preHD]; $p < 0,001$ unkorrigiert auf Voxel Ebene; $p < 0,05$ Cluster-Korrektur). Signifikante Aktivierungscluster sind auf das in SPM5 („Statistical parametric mapping“; Datenanalysepaket für funktionelle Magnetresonanztomographie, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London) implementierte „glass brain“ projiziert (maximum-intensity-projected [MIP] regions).

b: Regionale Veränderungen der Gehirnaktivierung während der IA-Bedingung bei preHDnear (preHD näher am motorischen Onset als der Median) verglichen mit gesunden Kontrollen und preHDFar (preHD weiter entfernt vom motorischen Onset als der Median). Ergebnisse der GLM 2nd Level-ANOVA (analysis of variance, Varianzanalyse) ($p < 0,001$ unkorrigiert auf Voxel Ebene; $p < 0,05$ Cluster-Korrektur).

3.4.2 Zwischengruppen-Analysen der funktionellen Konnektivität (ICA)

Es wurden insgesamt 18 unabhängige Komponenten (independent components, ICs) geschätzt. Für weiterführende Zwischengruppen-Vergleiche wurden zwei COI identifiziert. Diese umfassten diejenigen Voxel mit einer signifikanten zeitlichen Korrelation zwischen dem Signalverlauf der einzelnen Komponenten und Regressoren der experimentellen Bedingungen, d.h. den IA- und PA-Regressoren. Diese Regressoren wurden durch die experimentelle Design-Matrix definiert. Sie wiesen eine signifikante Korrelation mit dem zeitlichen Signalverlauf der Komponenten auf (COI 1, IA/PA: $r = 0,33/0,37$; COI 2, IA/PA: $r = 0,25/0,30$; $p = 0,0001$).

für beide Bedingungen/COI). Eine positive Korrelation zwischen Signal und Regressor weist auf sogenannte „Task-Positivität“ hin (Wolf et al. 2009), d.h. die jeweiligen Netzwerke werden auch durch die experimentelle Bedingung positiv moduliert und „aktivieren“ gemäß der attentionalen Anforderung.

Die erste Komponente (COI 1) zeigte ein neuronales Netzwerk bestehend aus vorwiegend sensomotorischen, cingulären, striatalen und thalamischen Regionen (siehe Abbildung 3b).

Die zweite Komponente (COI 2) zeigte ein neuronales Netzwerk, welches rechts-lateralisierte ventro- und dorsolaterale präfrontale Regionen, superiore und inferiore parietale Areale, den dorsalen und posterioren cingulären Kortex sowie den Precuneus umfasste (siehe Abbildung 3a).

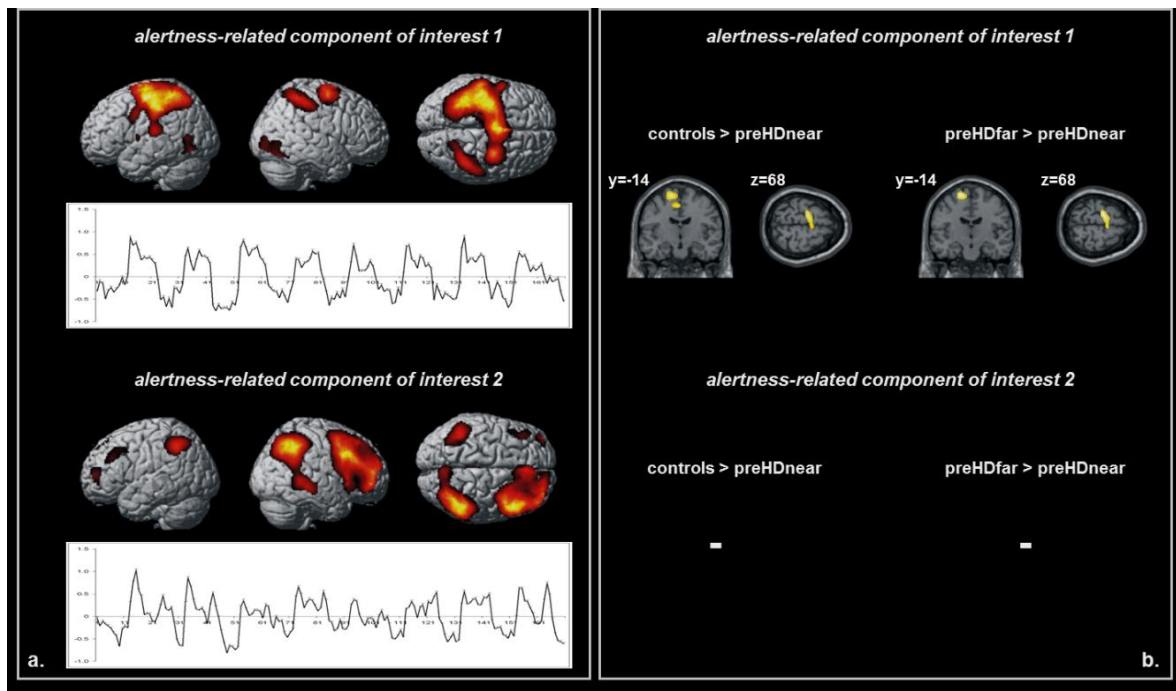


Abbildung 3:

a: Räumliche Muster und Zeitreihen (Mittelwerte und Standardfehler) derjenigen „COI“ (components of interest), welche eine positive zeitliche Korrelation mit den IA- und PA-Regressoren (intrinsische/phasische Alertness) zeigten (Ansicht von links, rechts und oben) mit Ergebnissen der 2nd Level-t-Tests von Kontrollen und präsymptomatischen Mutationsträgern (preHD) ($p < 0,001$ unkorrigiert auf Voxel Ebene; $p < 0,05$ Cluster-Korrektur).

b: Areale mit verminderter funktioneller Konnektivität bei preHDnear (preHD näher am motorischen Onset als der Median) verglichen mit gesunden Kontrollen und preHDfar (preHD weiter entfernt vom motorischen Onset als der Median). Ergebnisse der 2nd Level-ANOVA (analysis of variance, Varianzanalyse) ($p < 0,001$ unkorrigiert auf Voxel Ebene; $p < 0,05$ Cluster-Korrektur).

Innerhalb des ersten Netzwerks (COI 1) zeigten preHDnear-Teilnehmer eine geringere funktionelle Konnektivität im linken Motorkortex und in der linken SMA (supplementary motor area) im Vergleich gesunden Kontrollprobanden (Gyrus praecentralis: $x=-18$; $y=-14$; $z=68$; $Z=4,50$; $k=633$ Voxel; linker medialer frontaler Gyrus: BA 6; $x=-4$; $y=-6$; $z=52$; $Z=4,49$) und zu preHDfar-Probanden (linker präzentraler Gyrus: $x=-16$; $y=-14$; $z=68$; $Z=4,26$; $k=445$ Voxel; linker medialer frontaler Gyrus: BA 6; $x=-4$; $y=-6$; $z=52$; $Z=3,85$) (siehe Abbildung 3b). Die Kontraste preHDnear > Kontrollen und preHDnear > preHDfar erbrachten keine signifikanten Ergebnisse.

Innerhalb des zweiten Netzwerks (COI 2) unterschied sich die funktionelle Konnektivität zwischen Kontrollen und preHD-Subgruppen nicht signifikant.

3.4.3 Korrelationen zwischen Gehirnaktivität, CAG Repeat-Länge, klinischen Merkmalen und Alertness-Verhaltensdaten

Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen Onsetnähe und der Aktivität des Putamen ($r=0,471$; $p=0,037$) in der PA-Bedingung. In der preHD-Gruppe zeigte sich eine negative Korrelation zwischen der Aktivierung des rechten Putamen und den Reaktionszeiten während der IA- ($r=-0,53$; $p=0,02$) und der PA-Bedingung ($r=-0,50$; $p=0,04$). Darüber hinaus fanden sich keine weiteren signifikanten Assoziationen zwischen Gehirnaktivität und klinischen oder behavioralen Variablen. Es zeigten sich keine signifikanten Assoziationen zwischen strukturellen Veränderungen und klinischen Variablen oder Testleistungsmaßen.

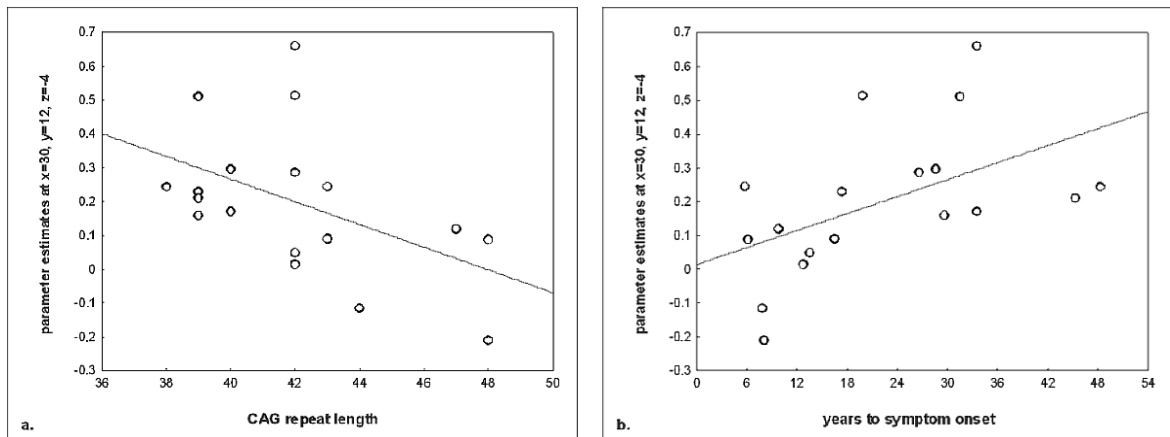


Abbildung 4: Korrelationen ($p < 0,05$) zwischen Aktivierung des rechten Putamen und klinischen Parametern:

a: Zusammenhang zwischen der Aktivierung des rechten Putamen und der CAG Repeat-Länge ($p = -0,49$)

(CAG: Cytosin, Adenin, Guanin; genetisches Codon für die Aminosäure Glutamin).

b: Zusammenhang zwischen der Aktivierung des rechten Putamen und den YTO (years to onset, d.h. Anzahl der verbleibenden Jahre bis zum [mit einer Wahrscheinlichkeit von 60%] geschätzten motorischen Onset; Langbehn et al. 2004) ($p = 0,56$).

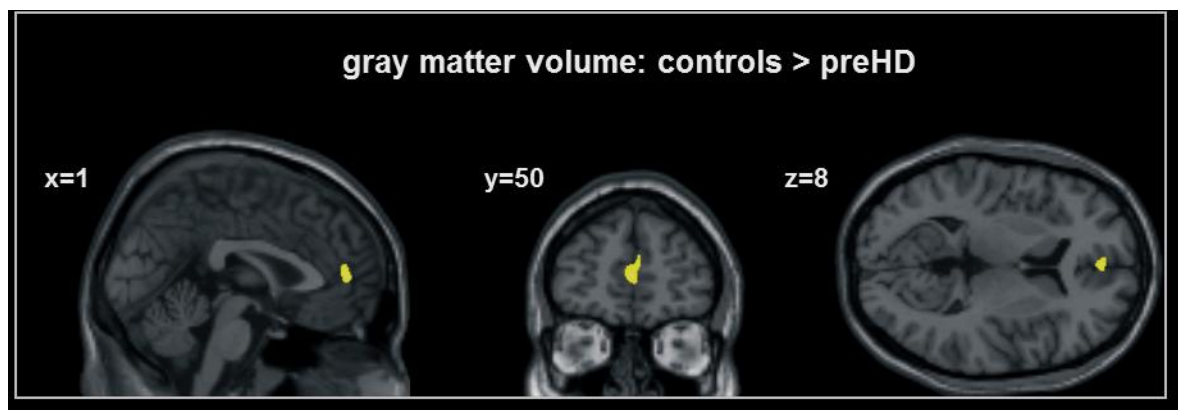


Abbildung 5: Regionale Volumenminderung bei präsymptomatischen Mutationsträgern (preHD) im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Ergebnisse der 2nd Level-ANOVA (analysis of variance, Varianzanalyse) ($p < 0,001$ unkorrigiert auf Voxel Ebene; $p < 0,05$ Cluster-Korrektur).

4 Diskussion

Diese Studie untersuchte die mit der Alertnessleistung assoziierte Gehirnaktivität bei präsymptomatischen Mutationsträgern der HD (preHD), eingeteilt in zwei Subgruppen je nach Nähe zum geschätzten motorischen Symptomonset. Ziel war dabei die Erfassung neuronaler, kognitiver und klinischer Parameter im Hinblick auf die Detektion möglicher Biomarker, welche bereits in der motorisch präsymptomatischen frühen Phase der Erkrankung zu finden sind.

Aus der Studie gingen drei Hauptbefunde hervor:

1. Trotz vergleichbarer Testleistungen zeigten preHDnear-Probanden in den funktionellen Messungen eine signifikant geringere Aktivierung der rechten frontostriatalen Regionen während der phasischen Alertness im Vergleich zur Kontrollgruppe. Verglichen mit preHDFar-Teilnehmern zeigten preHDnear eine verminderte Aktivität des rechten Putamen und okzipitaler Regionen.
2. Zusätzlich zu den regionalen Veränderungen der Gehirnaktivierung zeigte sich auch die funktionelle Konnektivität innerhalb primär motorischer Regionen und der SMA bei preHDnear-Teilnehmern im Vergleich zu den beiden anderen Subgruppen signifikant vermindert.
3. Die von den genannten Veränderungen der Gehirnaktivierung und Konnektivität betroffenen Regionen wiesen, soweit durch die VBM-Methodik detektierbar, keine strukturellen Veränderungen auf.

4.1 Kognition und Gehirnaktivierung

4.1.1 Kognition

Eine Vielzahl von Quer- und Längsschnittstudien bezogen sich bisher auf die Frage, ob kognitive Defizite bei preHD bereits vor den motorischen Symptomen vorhanden sind. Bis jetzt konnten für eine Reihe kognitiver Domänen Abweichungen in der Testleistung gezeigt werden (Stout et al. 2011; Tabrizi et al. 2009; Verny et al. 2007; Wolf 2007), während in anderen Untersuchungen wiederum keine kognitiven Defizite bei preHD nachgewiesen werden konnten (Brandt et al. 2008; Campodonico et al. 1996). In der vorliegenden Studie wurden

zwischen den einzelnen Subgruppen vergleichbare Reaktionszeiten gefunden, was bedeutet, dass alle preHD-Probanden in der Lage waren die Alertness-funktionen in gleicher Weise wie die Kontrollgruppe aufrecht zu erhalten.

Für die divergente Befundlage könnten zwei wesentliche Faktoren eine Rolle spielen:

1. YTO-Nähe

Wir untersuchten eine preHD-Kohorte mit einem YTO-Mittelwert von 21,9 Jahren. Möglicherweise gehören Alertnessdefizite nicht zu denjenigen Funktionen, die in dieser frühen präklinischen Phase betroffen sind. Auch Befunde anderer Arbeitsgruppen bestärken die Annahme, dass preHD initial kognitiv uneinträchtigt wirken können und die Wahrscheinlichkeit einer kognitiven Dysfunktion erst mit abnehmender YTO-Entfernung steigt (Paulsen et al. 2008; Paulsen 2009; Rupp et al. 2009; Stout et al. 2011; Tabrizi et al. 2009). Kognitive Dysfunktion bei preHD näher am motorischen Onset war außerdem assoziiert mit striatalen Volumenverlusten (Tabrizi et al. 2009), welche die beobachteten Defizite zumindest teilweise erklären könnten. In der vorliegenden Studie konnten nur geringfügige strukturelle Defizite aufgezeigt werden, und diese Defizite zeigten sich in der preHDnear-, jedoch nicht in der preHDfar-Subgruppe.

Es muss also davon ausgegangen werden, dass Alertnessdefizite erst in einem späteren präsymptomatischen Stadium oder während früher symptomatischer Stadien der Erkrankung nachweisbar sind. So zeigten manifeste HD-Patienten im Frühstadium während der Ausführung eines vergleichbaren Alertnessparadigmas verlängerte Reaktionszeiten (Sprengelmeyer et al. 1995). Außerdem wurden Defizite der phasischen Alertness mit einer längeren Dauer der Erkrankung und somit möglicherweise mit einer progredienten frontostriatalen Degeneration assoziiert (Müller et al. 2002).

2. Domänenabhängigkeit

Grundvoraussetzung für jede bewusste komplexere kognitive Leistung sind attentionale Funktionen, welchen unter anderem auch Alertness und Aufmerksamkeit zugeschrieben werden können (Thiel et al. 2004; Thiel u. Fink 2007). Demnach ist die Beurteilung höherer kognitiver Leistungen, zu welchen auch die Arbeitsgedächtnis- und die Exekutivfunktion gehören (Funahashi 2001; Kübler et

al. 2003; Posner u. Petersen 1990), immer auch an die Bewertung der Wachheit und Aufmerksamkeit gebunden. Die Testperson muss dabei ständig in der Lage sein ihre Konzentration auf die vorliegende Aufgabe zu fokussieren. Gibt es hierbei bereits fassbare Defizite, können über Ergebnisse der Ausführung von Tests mit höherem kognitiven Anspruch bzw. komplexeren prozessualen Anforderungen nur unsichere Aussagen getroffen werden, d.h. es bliebe bei der Wertung einer schlechteren Testleistung im Rahmen eines anspruchsvolleren kognitiven Tests offen, welche kognitive Subdomäne selektiv betroffen ist und welche nicht. Umgekehrt lassen sich bei preHD zumindest Aktivitätsveränderungen beobachten, die mit ansteigender Testkomplexität assoziiert sind (Wolf et al. 2007). Bei basaleren Aufmerksamkeitsleistungen mit vergleichsweise niedrigeren kognitiven Anforderungen, wie in der hier vorliegenden Studie, können zumindest in sehr frühen präsymptomatischen Stadien weder Testleistungsdefizite noch Veränderungen neuronaler Aktivität aufgezeigt werden. Auch in einer größer angelegten Studie zur Neurokognition bei preHD konnte kürzlich gezeigt werden, dass bei manchen Tests der kognitiven Funktionen während sehr früher präklinischer Stadien keine Veränderung der Testleistung vorliegt (Stout et al. 2011). Daher können wir nicht ausschließen, dass zumindest preHDnear-Probanden im Vergleich zu gesunden Kontrollen und im Vergleich zu preHDFar-Probanden deutliche Testleistungsdefizite aufzeigen könnten, sobald die Anforderungen an das Aufmerksamkeitsnetzwerk steigen, etwa vor dem Hintergrund eines fMRT-Paradigmas zur geteilten Aufmerksamkeit.

4.1.2 Regionale Gehirnaktivität

Signifikante neuronale Aktivität während der Ausführung des Alertnesstests zeigte sich in rechtslateralisierten lateralen präfrontalen, parietalen, temporalen, okzipitalen und subkortikalen Regionen. Dieses Muster konnte sowohl bei gesunden Probanden als auch bei preHD nachgewiesen werden. Das Aktivierungsmuster stimmt mit den Ergebnissen vorangegangener funktionell bildgebender Studien zur Alertnessfunktion überein (Mottaghy et al. 2006; Sturm u. Willmes 2001; Thiel u. Fink 2007). Die Interpretation der Ergebnisse früherer fMRT-Studien bei preHD ist nicht unproblematisch, da sich, in Abhängigkeit von Performanz und kognitiver Domäne, Aktivierungsunterschiede zeigten, welche

nicht konsistent (d.h. mindestens domänenübergreifend) einer bestimmten Hirnregion zugeordnet werden konnten. Bei preHD und manifester HD wurden heterogene Aktivitätsmuster gefunden, mit sowohl erhöhter als auch verminderter Aktivierung kortikaler Regionen (Klöppel et al. 2009a; Wolf et al. 2007; Zimbelman et al. 2007). Für die Heterogenität der Ergebnisse wird ein Einfluss aufgabenspezifischer Effekte (etwa der Komplexität der Aktivierungsparadigmen, Klöppel et al. 2009a) und der YTO (Paulsen 2009) diskutiert. Auch die vorliegenden Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Detektionsschwelle für funktionelle Veränderungen des Gehirns bei preHD erheblich vom zeitlichen Abstand zum Symptomonset abhängig ist: Während zum Beispiel der YTO-Durchschnitt der vorliegenden Kohorte insgesamt vergleichbar war zur Arbeitsgedächtnisstudie von Wolf und Mitarbeitern (19,7 Jahre; Wolf et al. 2007), sahen wir bei weiterer Subgruppen-Unterteilung, dass preHDfar keine Veränderungen der Gehirnfunktion während des Alertnesstests aufzeigten. Im Gegensatz dazu zeigten preHDnear eine deutlich verminderte Aktivierung in rechten frontostriatalen Regionen. Die Rechtslateralisierung ist nicht überraschend, sie spiegelt attentionale Lateralisierungsphänomene wider, die mit Ergebnissen früherer Arbeiten übereinstimmen (Mottaghy et al. 2006; Sturm u. Willmes 2001; Thiel u. Fink 2007). Die vorliegenden Daten deuten weiterhin darauf hin, dass Veränderungen der Gehirnfunktion bei preHD abhängig sind vom experimentellen Design, d.h. sie werden wesentlich bestimmt durch die jeweils untersuchte kognitive Domäne und das entsprechende experimentelle Paradigma. Ein domänenübergreifendes Defizit der Gehirnfunktion kann anhand der vorliegenden Daten und unter Wertung der aktuell verfügbaren Literatur nicht postuliert werden. Bei Aufgaben mit hohem kognitiven Anforderungsniveau müssen bei der Interpretation der Ergebnisse Selektionsbias wie die Variabilität in der Arbeitsausführung, individuelle Faktoren von Arbeitsstrategien und Effekte vermehrter kognitiver Komplexität mit einbezogen werden (Klöppel et al. 2009a; Wolf et al. 2008b; Paulsen 2009).

Das in unserer Studie verwendete Paradigma erfordert eine vergleichsweise geringe kognitive Auslastung. Der Test untersucht phasische und tonische Aspekte der Alertness, d.h. eine basale kognitive Funktion. Hinsichtlich der intrinsischen Alertness gab es keine Veränderungen der Aktivität bei preHD. PreHDfar zeigten auch während der phasischen Alertness keine Veränderungen

der neuronalen Aktivität, jedoch fand sich für preHDnear eine Minderaktivierung des rechten DLPFC im Vergleich zu Gesunden, was auf ein funktionelles Defizit in dieser Region bei preHDnear hindeutet. Neben dem rechten DLPFC zeigte auch das rechte Putamen eine geringere Aktivierung bei preHDnear im Vergleich zu Kontrollen und preHDFar. Die Bedingung der phasischen Alertness ist gekennzeichnet durch einen imperativen Stimulus (hier: das Warnsignal), welcher die Reaktionszeit reduziert, indem er vorwarnt, die Erwartung des Stimulus erhöht und die Vorbereitung der motorischen Antwort optimiert (Posner 2008). In früheren Studien konnte gezeigt werden, dass sich die Funktion der phasischen Alertness auf Gehirnaktivierungsebene in einer vermehrten Aktivierung des rechten DLPFC ausdrückt, einer für die Aufrechterhaltung der Alertness zentralen kortikalen Region (Corbetta u. Shulman 2002; Posner u. Petersen 1990; Vallesi et al. 2007). Durch eine Studie über effektive Konnektivität, bei welcher das Auftreten eines Warnsignals die DLPFC-Aktivierung spezifisch verstärkte, wurde diese modulatorische Beteiligung des DLPFC während der phasischen Alertness erneut bestätigt (Perin et al. 2010). Gezeigt wurde zudem in früheren Arbeiten, dass funktionelle Kopplungsmechanismen zwischen DLPFC und den Basalganglien kognitive Prozesse modulieren können (Alexander et al. 1986; Chudasama u. Robbins 2006; Hikosaka u. Isoda 2010; Monchi et al. 2001). Die Kopplung zwischen präfrontalem Kortex und Striatum ist nicht überraschend. Ein einflussreiches Modell der striatalen Funktion postuliert, dass neuronales "Gating" (Braver u. Cohen 1999) über eine rein motorische Verarbeitung hinaus geht. Funktionelle Interaktionen zwischen den Basalganglien und dem präfrontalen Kortex erwiesen sich als relevant für die Verarbeitung des Aufmerksamkeitswechsels („attentional shift“) (van Schouwenburg et al. 2010), für das Arbeitsgedächtnis (Wolf et al. 2005) und für exekutive Funktionen (Monchi et al. 2007). Die Aktivität des Putamen zeigte mit abnehmendem YTO-Abstand eine Reduktion. Diese Beobachtung legt den Schluss nahe, dass die Aktivierung des rechten Putamen mit der CAG Repeat-Länge und der YTO-Spanne assoziiert ist, was auf eine Beziehung zwischen Genmutation und alertnessabhängigen striatalen Aktivierungsveränderungen schließen lässt. Dies bestätigen auch Ergebnisse früherer fMRT-Studien, welche einen progredienten Verlust putaminaler Funktionen innerhalb des Aufmerksamkeitsnetzwerks während des Fort-

schreitens des neurodegenerativen Prozesses bei zunehmender Annäherung an den motorischen Onset zeigten (Wolf et al. 2008b; Zimbelman et al. 2007).

Aufgrund der bedeutsamen Rolle der Alertnessfunktion für höhergradige kognitive Leistungen kann zumindest vermutet werden, dass eine Minderaktivierung aufmerksamkeitsrelevanter Strukturen eine Reihe anderer kognitiver Störungen, welche bei preHD bisher berichtet wurden (Hahn-Barma et al., 1998; Lemiere et al. 2004; Verny et al. 2007; Stout et al. 2011; Tabrizi et al. 2009), bedingt oder zumindest deren Entstehung fördert. Diese Hypothese bedarf jedoch einer gezielten Testung durch funktionelle Untersuchungen mindestens zweier unterschiedlicher kognitiver Domänen. Zwei Argumente könnten jedoch auch aufgeführt werden, welche gegen die Annahme sprechen, dass Defizite mnestischer und exekutiver Leistungen bei preHD durch die beobachtete alertnessassoziierte frontostriatale Minderaktivierung erklärt werden können: Zum einen wurden Veränderungen der Gehirnaktivierung bei preHD in einer Vielzahl unterschiedlicher experimenteller Aktivierungssituationen aufgezeigt. Hier müssen wir von einem Einfluss individueller verarbeitungsstrategischer Faktoren und/oder erhöhter kognitiver Anforderungen auf das Ergebnis funktioneller Messungen ausgehen (Klöppel et al. 2009a; Wolf et al. 2008b). Wenn eine testunspezifische Minderaktivierung eines frontostriatalen Netzwerks vorliegen würde, wäre das Auftreten modulierter Gehirnaktivität weniger wahrscheinlich. Zum anderen wurde in der vorliegenden Studie gezeigt, dass die Reduktion neuronaler Aktivität im Zusammenhang mit der phasischen Alertness eng gekoppelt ist an die YTO-Spanne. Das legt die Vermutung nahe, dass Aktivitätsveränderungen des rechten DLPFC möglicherweise erst im Verlauf der Krankheit und mit zunehmender Neurodegeneration entstehen und sich deshalb von der Aktivitätsminderung im linken DLPFC unterscheiden, welche während einer verbalen Arbeitsgedächtnisaufgabe unabhängig von der YTO-Spanne nachgewiesen werden konnte (Wolf et al. 2007). Die Abhängigkeit der beobachteten Minderaktivierung von der Dynamik des neurodegenerativen Prozesses spricht ebenfalls gegen die Annahme eines vom experimentellen Setting unabhängigen funktionellen Defizits (Tabrizi et al. 2009).

4.2 Funktionelle Konnektivität

Neben der Beurteilung lokaler Aktivierungsunterschiede wurden auch Konnektivitätsunterschiede auf neuronaler Netzwerkebene untersucht. Multivariate Analyseverfahren werden dazu verwendet, um Muster metabolischer Kovarianz (Feigin et al. 2007) oder räumlich-zeitlicher Kohärenz (Wolf et al. 2009) zu charakterisieren. Somit unterscheiden sie sich von der univariaten GLM-Analyse, die zur Beurteilung regionaler Aktivität herangezogen wird.

Wir prüften die Hypothese, dass sich eine geringere Aktivität im rechten DLPFC auch in einer Veränderung der lateral präfrontalen Kopplung mit anderen kortiko-subkortikalen Regionen widerspiegelt. In einer vorangegangenen Studie zur Arbeitsgedächtnisleistung konnten bei preHD mittels ICA frontostriatale und frontoparietale Netzwerke identifiziert werden. Innerhalb dieser Netzwerke zeigten preHD verglichen mit gesunden Kontrollen eine verminderte Konnektivität in linken lateralen präfrontalen und bilateralen striatalen Regionen sowie in linksfrontoparietalen Regionen (Wolf et al. 2008b). Assoziiert mit dem Alertnessparadigma identifizierten wir zwei Netzwerkuster, die eine signifikante Korrelation sowohl mit dem Regressor der IA- als auch der PA-Bedingung aufwiesen. Das erste neuronale Netzwerk zeigte ein überwiegend sensomotorisches, cinguläres, striatales und thalamisches Muster. Das zweite Netzwerk wies rechtslateralisierte ventro- und dorsolaterale präfrontale Regionen, parietale Areale und Regionen des cingulären Kortex auf. Unserer Hypothese gemäß erwarteten wir Konnektivitätsunterschiede nicht innerhalb eines „sensomotorischen“ Systems, sondern eines lateral präfrontalen/parietalen Systems. Diese Annahme konnten wir jedoch nicht bestätigen. Entgegen unserer Erwartungen zeigte die vorliegende Studie eine Dissoziation zwischen den Aktivierungsveränderungen auf regionaler Ebene und den Unterschieden in der funktionellen Konnektivität. Während wir Veränderungen der funktionellen Konnektivität bei preHDnear-Probanden im „sensomotorischen“ Netzwerk fanden, wozu primäre Motorregionen sowie supplementär motorische Areale (SMA) gehören, schien das frontoparietale Netzwerk bei allen preHD-Probanden intakt zu sein. Sowohl methodische Aspekte als auch klinische Merkmale könnten diese Befunde erklären: Im Gegensatz zu den hier vorgelegten GLM-basierten Analysen (die eine Aussage über die

regionale Aktivität ermöglichen und keine Aussage über funktionelle Kopplung treffen) erlauben die multivariaten Konnektivitätsanalysen keine präzise Unterscheidung zwischen der phasischen und der intrinsischen Bedingung. Es ist daher möglich, dass differenzielle, bedingungsspezifische Konnektivitätsunterschiede mithilfe dieser Methode nicht ausgearbeitet werden können, denn die ICA erlaubt, zumindest in der hier vorgelegten Analysemodalität, keine Aussage über die sogenannte „effektive Konnektivität“, d.h. über die Direktionalität der Kopplung und über die Bedingungsabhängigkeit der Aktivität (Wolf et al. 2008b). Es ist außerdem denkbar, dass Veränderungen der frontostriatalen Aktivität in der frühen präsymptomatischen Phase nicht zwingend von Veränderungen der funktionellen Konnektivität begleitet sind. Diese unterschiedlichen Befunde konvergieren möglicherweise erst in einer manifesten Phase der Krankheit oder in unmittelbarer zeitlicher Nähe des motorischen Onsets. Unterschiede in der frontostriatalen Konnektivität, wie sie in einer Vorgängerstudie während eines Arbeitsgedächtnistests gefunden wurden (Wolf et al. 2008a), scheinen kein ubiquitäres Korrelat der frühen präsymptomatischen Phase der HD zu sein, da wir die erwarteten Konnektivitätsveränderungen von DLPFC und Striatum für die Alertnessdomäne nicht bestätigen konnten. Es ist denkbar, dass sich einhergehend mit der Progression neurodegenerativer Prozesse die funktionelle Konnektivität des „Aufmerksamkeitsnetzwerks“ zuerst in denjenigen Netzwerkknoten verändert, bei welchen im Querschnitt eine geringere Aktivierung gefunden werden kann, d.h., ausgehend von den Befunden dieser Studie, im rechten DLPFC und im rechten Putamen. Zur Überprüfung dieser Hypothese sind jedoch longitudinale Daten erforderlich.

Eine weitere Erklärung für die Befunde zur neuronalen Netzwerkkonnektivität kann auch in der Wahl des experimentellen Aktivierungsparadigmas gefunden werden. Wesentliche Merkmale des Alertnesstests neben der Aufrechterhaltung der Vigilanz sind auch die motorische Präparation und Handlungsausführung. Die signifikante Konnektivitätsminderung motorischer Areale bei preHDnear-, nicht aber bei preHDFar-Probanden, deutet auf eine Assoziation zwischen Onsetnähe und einer Abnahme der Konnektivität in motorischen Arealen hin. Diese Assoziation spiegelt sich auch klinisch wider, da die motorische Symptomlast über die Zeit zunimmt. Konnektivitätsveränderungen in motorischen Arealen lassen sich

daher durch den motorischen Aspekt des Paradigmas besser erklären als durch die Aufmerksamkeitsleistung. Eine Dysfunktion derjenigen Regionen, welche an der motorischen Ausführung beteiligt sind, konnte bereits in früheren elektro-physiologischen und bildgebenden Studien bei HD-Patienten in frühen symptomatischen Stadien (Bartenstein et al. 1997; Beste et al. 2009) sowie bei preHD (Klöppel et al. 2009a; Orth et al. 2010; Schippling et al. 2009) aufgezeigt werden. Unsere Daten liefern zusätzliche Beweise für die Annahme einer frühen funktionellen Beteiligung der motorischen Domäne und der damit assoziierten neuronalen Funktion bei preHD. Veränderungen der funktionellen Konnektivität könnten hier bereits vor dem Auftreten regional spezifischer Aktivierungsveränderungen vorhanden sein. Diese Interpretation ist vereinbar mit neuropsychologischen Daten, welche darauf hindeuten, dass sich kognitive Dysfunktion bei preHD nicht uniform über die Zeit entwickelt, sondern dass das Muster der kognitiven Defizite zeitlich erheblich variiert (Nehl et al. 2001; Rupp et al. 2009; Snowden et al. 2001; Snowden et al. 2002). So können Veränderungen in der psychomotorischen Prozessierungsgeschwindigkeit schon in einem relativ frühen präsymptomatischen Stadium vorhanden sein, wohingegen sich Defizite komplexerer attentionaler Funktionen, die Störung des Arbeitsgedächtnisses und exekutive Defizite erst mit zunehmender Nähe zum motorischen Onset manifestieren (Nehl et al. 2001; Snowden et al. 2002). Darüber hinaus deuten einzelne Longitudinaluntersuchungen bei preHD auf eine höhere Sensitivität (psycho)motorischer Marker im Vergleich zu komplexeren kognitiven Testleistungsmaßen hin (Kirkwood et al. 1999; Rupp et al. 2009). Die in der preHDnear-Subgruppe dieser Studie nachgewiesenen Konnektivitätsunterschiede könnten ein frühes neuronales Korrelat motorischer Zeichen reflektieren und keine Korrelate eines primär attentionalen Defizits. Ob sich dieses in frühen symptomatischen Phasen oder unmittelbar vor der motorischen Konversion nachweisen ließe, kann anhand der vorliegenden Daten nicht beantwortet werden, sondern erfordert sowohl Vergleiche mit manifest Erkrankten als auch Längsschnittuntersuchungen präsymptomatischer Kollektive.

Im Gegensatz zu den signifikanten Veränderungen frontoparietaler und frontostriataler Konnektivität während einer Arbeitsgedächtnisaufgabe (Wolf et al. 2008a) konnte in dieser Studie kein Kopplungsdefizit attentionaler frontoparietaler

Netzwerke nachgewiesen werden. Dieser Befund deutet darauf hin, dass Veränderungen der funktionellen Konnektivität bei preHD domänenspezifisch sind und damit kein domänenunabhängiges frontoparietales oder frontostriatales Defizit vorliegt.

4.3 Strukturelle Befunde

Die vorliegenden Daten weisen darauf hin, dass fMRT-Untersuchungen in frühen präsymptomatischen Stadien sensitiver für neuronale Veränderungen bei preHD sind als strukturelle Befunde. Veränderungen der Gehirnstruktur bei preHD wurden in einer Vielzahl von Voruntersuchungen berichtet (Gomez-Anson et al. 2009; Paulsen et al. 2010; Stoffers et al. 2010; Tabrizi et al. 2009), dabei zeigten sich deutliche Unterschiede bezüglich der Topographie und des Ausmaßes des Volumenverlustes. Insbesondere für kortikale Volumenunterschiede scheint eine erhebliche Befundheterogenität vorzuliegen, deren Ursachen bisher nicht vollständig geklärt sind. Die Onsetnähe kann dabei eine entscheidende Rolle spielen. In sehr frühen präsymptomatischen Stadien, etwa eine Dekade vor dem motorischen Onset, kann eine Volumenminderung der Basalganglien als robuster Befund gelten, für Personen mit einer YTO-Spanne von ca. 20 Jahren konnte der Nachweis einer striatalen Atrophie nicht konsistent gelingen (Aylward 2007; Aylward et al. 2004; Wolf et al. 2007).

Eine Dissoziation zwischen Gehirnfunktion und -struktur, d.h. der Nachweis funktioneller Defizite bei vergleichsweise intaktem Gehirnvolumen, konnte bei preHD bereits im Kontext anderer funktioneller Aktivierungsparadigmen gezeigt werden (Wolf et al. 2007; Zimbelman et al. 2007). Dies stützt die Annahme, dass in frühen präsymptomatischen Phasen Untersuchungen der Gehirnaktivität eine höhere Sensitivität für neuronale Veränderungen besitzen als strukturelle Verfahren. In dieser Studie erhoben wir ergänzend zu den fMRT-Untersuchungen auch strukturelle Daten. Ziel dabei war der Ausschluss potenzieller Einflüsse früher Volumenveränderungen bei preHD auf die Ergebnisse der fMRT-Messungen. Unsere Erwartung, in den von Aktivierungsunterschieden betroffenen Gehirnregionen keine Volumenunterschiede der grauen Substanz zu finden, wurde in der vorliegenden Studie bestätigt. Es fanden sich zwar in der preHDnear-Gruppe neben Aktivierungsveränderungen diskrete Volumenminderungen, welche

bei diesen Probanden verschiedene Stadien neuronaler Dysfunktion reflektieren könnten. In ihrer räumlichen Verteilung waren die von den Aktivierungsveränderungen betroffenen Regionen jedoch nicht identisch mit denjenigen Arealen, in denen Volumenunterschiede nachgewiesen werden konnten. Somit kann ein Einfluss struktureller Veränderungen der grauen Substanz auf die funktionellen Ergebnisse dieser Studie als unwahrscheinlich gelten. Weiterhin kann festgehalten werden, dass in der vorliegenden Studie signifikante Korrelationen zwischen CAG Repeat-Länge und Gehirnaktivität aufgezeigt werden konnten, nicht hingegen zwischen strukturellen Veränderungen und klinischen oder behavioralen Markern. Die ausschließliche Erhebung struktureller Parameter, etwa im Rahmen von Longitudinaluntersuchungen insbesondere früher präsymptomatischer Kollektive, wird daher andere Aspekte der Neurodegeneration, d.h. subtile Veränderungen der neuronalen Funktion, nicht vollständig abbilden können. Die in dieser Untersuchung gewonnenen Erkenntnisse legen nahe, dass zukünftige bildgebende Studien bei preHD multimodal erfolgen sollten, d.h. sie sollten innerhalb desselben Kollektivs sowohl strukturelle als auch funktionelle Aspekte berücksichtigen.

4.4 Limitationen der Studie

Da die Untersuchung mittels fMRT auf der Erfassung der hämodynamischen Antwortfunktion des Gehirns basiert, müssen mögliche methodische Einschränkungen bei der Datenerhebung erwogen werden, etwa atypische neurovaskuläre Kopplungsmuster, die mit manifester und progressiver Neurodegeneration nachgewiesen werden können (Clark et al. 2002; Iadecola 2004). Dies scheint jedoch v.a. für späte manifeste Stadien der Krankheit bedeutsam zu sein, nicht für die präsymptomatische Phase, zumindest liegen aussagekräftige Daten bei preHD nicht vor. Eine weitere potenzielle Einschränkung dieser Studie ist die moderate Anzahl der für die Datenerhebung zur Verfügung stehenden preHD-Probanden. Diesbezüglich kann jedoch festgehalten werden, dass für Situationen klassischer Inferenz in fMRT-Studien Fallzahlen von 16-32 Probanden als ausreichend betrachtet werden (Friston 2012) und eine deutliche Erhöhung der Fallzahl die Gefahr trivialer Effekte birgt. Letzteres ist insbesondere im Kontext der Biomarkerforschung und der damit verbundenen Evaluation von Surrogatpara-

metern bedeutsam, da ein trivialer Effekt auch kein Studienendpunkt sein kann. Generell gilt für die vorliegende Untersuchung, dass die Daten aus einem Querschnittsdesign stammen. Damit können über die Dynamik der neuronalen Aktivität und Atrophie auch keine definitiven Aussagen getroffen werden.

Der Split der preHD-Gruppe in preHDnear und preHDfar ist als Proxy zu werten.

5 Zusammenfassung

Morbus Huntington (HD) ist eine autosomal-dominant vererbte neurodegenerative Gehirnerkrankung, die durch motorische und psychiatrische Symptome sowie kognitive Defizite charakterisiert ist. Der klinische Beginn der Erkrankung wird durch die Anwesenheit motorischer Symptome definiert, jedoch können bei motorisch asymptomatischen Trägern der HD-Genmutation (preHD) bereits frühzeitig Veränderungen von Kognition, Gehirnstruktur und Gehirnfunktion nachgewiesen werden. Über die neuronalen Korrelate basaler Aufmerksamkeitsfunktionen bei preHD ist derzeit wenig bekannt. Primäres Ziel dieser Studie war daher die Untersuchung der funktionellen Neuroanatomie von Aufmerksamkeitsprozessen bei preHD (n=18) im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden (n=18) mithilfe funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT). Ergänzend wurden mittels Magnetresonanztomographie (MRT) strukturelle Daten erhoben, um einen Vergleich zwischen frühen Veränderungen der neuronalen Aktivität und regionaler Atrophie zu ermöglichen. Das preHD-Kollektiv wurde in zwei Subgruppen unterteilt, entsprechend des zeitlichen Abstandes zum geschätzten motorischen Symptomonset.

Mithilfe uni- und multivariater statistischer MRT-Datenanalyseverfahren konnten bei preHD testabhängige Veränderungen der regionalen Gehirnfunktion und der funktionellen Netzwerkkonnektivität aufgezeigt werden. PreHD-Probanden näher am Symptomonset als der Median (preHDnear) wiesen dabei im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden eine verminderte Aktivierung rechtslateralisierter frontostriataler Regionen und eine verminderte Konnektivität kortikal-motorischer Netzwerke auf. Darüber hinaus konnte in der preHDnear-Subgruppe im Vergleich zu den vom motorischen Onset weiter entfernten Mutationsträgern (preHDFar) eine verminderte striatale Aktivierung aufgezeigt werden. Zudem fand sich eine signifikante Korrelation ($p < 0,05$) der verminderten Aktivität des rechten Putamen mit der Zeitspanne zum motorischen Onset und der attentionalen Verhaltensleistung. Anhand hochauflösender struktureller MRT-Daten zur Detektion früher Veränderungen des Gehirnvolumens konnte mittels voxelbasierter Morphometrie gezeigt werden, dass preHD im Vergleich zu den

gesunden Kontrollen eine Verminderung des Volumens der grauen Substanz im medialen frontalen Gyrus (Brodmann-Areal 10) aufwiesen. Diese Region zeigte jedoch keine räumliche Korrespondenz zu den funktionellen Befunden. Dieses Ergebnis legt den Schluss nahe, dass Veränderungen der Gehirnfunktion bei preHD nicht durch eine regionale neuronale Atrophie erklärt werden.

In Zusammenschau aller Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigten sich bei Untersuchung der basalen Aufmerksamkeit mit niedrigen kognitiven Anforderungen trotz normaler Testleistung fokale Veränderungen regionaler kortikostriataler Aktivität und Veränderungen der funktionellen Konnektivität kortikal-motorischer Netzwerke. Der Ausprägungsgrad dieser funktionellen Veränderungen war mit der verbleibenden Zeitspanne bis zum geschätzten motorischen Symptomonset assoziiert. Regionen veränderter Aktivität bei preHD korrespondierten nicht mit der regionalen Gehirnatrophie. Die vorliegenden Daten weisen darauf hin, dass die fMRT in frühen präsymptomatischen Stadien sensitiver für neuronale Veränderungen bei preHD zu sein scheint als die MRT-Volumetrie. Darüber hinaus zeigen die vorliegenden Daten, dass Veränderungen der Gehirnfunktion bei preHD aufgabenabhängig sind, d.h. sie werden maßgeblich durch die jeweils untersuchte kognitive Domäne und das experimentelle Paradigma bestimmt.

6 Literaturverzeichnis

1. Alexander G, DeLong M, Strick P: Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 9: 357-381 (1986)
2. Ashburner J, Friston KJ: Voxel-based morphometry- the methods. *Neuroimage* 11: 805-821 (2000)
3. 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)
4. Aylward EH, Codori AM, Rosenblatt A, Sherr M, Brandt J, Stine OC, Barta PE, Pearlson GD, Ross CA: Rate of caudate atrophy in presymptomatic and symptomatic stages of Huntington's disease. *Mov Disord* 15: 552-560 (2000)
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. Aylward EH, Nopoulos PC, Ross CA, Langbehn DR, Pierson RK, Mills JA, Johnson HJ, Magnotta VA, Juhl AR, Paulsen JS: Longitudinal change in regional brain volumes in prodromal Huntington disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 82: 405-410 (2011)
8. Bartenstein P, Weindl A, Spiegel S, Boecker H, Wenzel R, Ceballos-Baumann AO, Minoshima S, Conrad B: Central motor processing in Huntington's disease. A PET study. *Brain* 120: 1553-1567 (1997)
9. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J: An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 4: 561-571 (1961)

-
10. Beste C, Konrad C, Saft C, Ukas T, Andrich J, Pfliegerer B, Hausmann M, Falkenstein M: Alterations in voluntary movement execution in Huntington's disease are related to the dominant motor system: evidence from event-related potentials. *Exp Neurol* 216: 148-157 (2009)
 11. Biomarkers Definitions Working Group: Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 69: 89-95 (2001)
 12. 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)
 13. 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)
 14. Braver TS, Cohen JD: Dopamine, cognitive control, and schizophrenia: The gating model. *Prog Brain Res* 121: 327-249 (1999)
 15. Calhoun VD, Adali T, Pearlson GD, Pekar JJ: A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis. *Hum Brain Mapp* 14: 140-151 (2001)
 16. Calhoun VD, Adali T, Pekar JJ: A method for comparing group fMRI data using independent component analysis: application to visual, motor and visuomotor tasks. *Magn Reson Imaging* 22: 1181-1191 (2004)
 17. Calhoun VD, Kiehl KA, Pearlson GD: Modulation of temporally coherent brain networks estimated using ICA at rest and during cognitive tasks. *Hum Brain Mapp* 29: 828-838 (2008)
 18. Callejas A, Lupianez J, Tudela P: The three attentional networks: on their independence and interactions. *Brain Cogn* 54: 225-227 (2004)

-
19. 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)
 20. Clark VP, Lai S, Deckel AW: Altered functional MRI response in Huntington's disease. *Neuroreport* 13: 703-706 (2002)
 21. Chudasama Y, Robbins TW: Functions of frontostriatal systems in cognition: Comparative neuropsychopharmacological studies in rats, monkeys and humans. *Biological psychology* 73: 19-38 (2006)
 22. Corbetta M, Shulman GL: Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci* 3: 201-215 (2002)
 23. Correa N, Adali T, Li YO, Calhoun VD. Comparison of blind source separation algorithms for fMRI using a new Matlab toolbox: GIFT. *Proc IEEE Int Conf Acoustics, Speech, Signal Processing* 5: 401–404 (2005)
 24. Dogan I, Eickhoff SB, Schulz JB, Shah NJ, Laird AR, Fox PT, Reetz K: Consistent Neurodegeneration and Its Association with Clinical Progression in Huntington's Disease: A Coordinate-Based Meta-Analysis. *Neurodegener Dis* 12: 23-35 (2013)
 25. Esposito F, Bertolino A, Scarabino T, Latorre V, Blasi G, Popolizio T, Tedeschi G, Cirillo S, Goebel R, Di Salle F: Independent component model of the default-mode brain function: Assessing the impact of active thinking. *Brain Res Bull* 70: 263-269 (2006)
 26. 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)
 27. Forman SD1, Cohen JD, Fitzgerald M, Eddy WF, Mintun MA, Noll DC: Improved assessment of significant activation in functional magnetic resonance imaging (fMRI): use of a cluster-size threshold. *Magn Reson Med* 33: 636-647 (1995)

-
28. Friston KJ, Holmes A, Worsley KJ, Poline JB, Frith CD, Frackowiak RSJ: Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. *Hum Brain Mapp* 2: 189-210 (1995)
 29. Friston KJ: Introduction: experimental design and statistical parametric mapping. In: Frackowiak RSJ, Friston KJ, Frith CD, Dolan RJ, Price CJ, Zeki S, Ashburner J, Penney WD (Hrsg) *Human brain function*, 2. Aufl, Academic Press, London, S. 599-634 (2003)
 30. Friston K: Ten ironic rules for non-statistical reviewers. *Neuroimage* 61: 1300-1310 (2012)
 31. Funahashi S: Neuronal mechanisms of executive control by the prefrontal cortex. *Neurosci Res* 39: 147-165 (2001)
 32. Gaser C: VBM-Toolboxes. Auf: <http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm/> (Stand: 07.07.2012)
 33. 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 Rel Disord* 15: 213-219 (2009)
 34. Gray MA, Egan GF, Ando A, Churchyard A, Chua P, Stout JC, Georgiou-Karistianis N: Prefrontal activity in Huntington's disease reflects cognitive and neuropsychiatric disturbances: the IMAGE-HD study. *Exp Neurol* 239: 218-228 (2013)
 35. Hahn-Barma V, Deweer B, Dürr 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)
 36. Hikosaka O, Isoda M: Switching from automatic to controlled behavior: cortico-basal ganglia mechanisms. *Trends in Cognitive Sciences* 14: 154-161 (2010)
 37. Holmes AP, Friston KJ: Generalisability, Random Effects and Population Inference. *Neuroimage* 7: S754 (1998)

-
38. Huntington-Study-Group: Unified Huntington's Disease Rating Scale: reliability and consistency. *Mov Disord* 11: 136-142 (1996)
 39. Iadecola C: Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci* 5: 347-360 (2004)
 40. 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)
 41. 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)
 42. Kipps CM, Nestor PJ, Fryer TD, Hodges JR: Behavioural variant frontotemporal dementia: not all it seems? *Neurocase* 13: 237-247 (2007)
 43. 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)
 44. 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)
 45. 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. *Neurosci* 164: 205-219 (2009b)
 46. Kübler A, Murphy K, Kaufman J, Stein EA, Garavan, H: Co-ordination within and between verbal and visuospatial working memory: network modulation and anterior frontal recruitment. *Neuroimage* 20: 1298-1308 (2003)
 47. Langbehn DR, Brinkman RR, Falush D, Paulsen JS, Hayden MR, Group IHD: 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)

-
48. 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: 1329-1341 (1998)
 49. Lemiere J, Decruyenaere M, Evers-Kiebooms G, Vandenbussche 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)
 50. Li YO, Adali T, Calhoun VD: Estimating the number of independent components for functional magnetic resonance imaging data. *Hum Brain Mapp* 28: 1251-1266 (2007)
 51. Monchi O, Petrides M, Petre V, Worsley K, Dagher A: Wisconsin Card Sorting revisited: distinct neural circuits participating in different stages of the task identified by event-related functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci* 21: 7733–7741 (2001)
 52. Monchi O, Petrides M, Mejia-Constain B, Strafella AP: Cortical activity in Parkinson's disease during executive processing depends on striatal involvement. *Brain* 130: 233-244 (2007)
 53. 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)
 54. Mottaghy FM, Willmes K, Horwitz B, Müller HW, Krause BJ, Sturm W: Systems level modeling of a neuronal network subserving intrinsic alertness. *Neuroimage* 29: 225-233 (2006)
 55. Müller SV, Jung A, Preinfalk J, Kolbe H, Ridao-Alonso M, Dengler R, Munte TF: Disturbance of "extrinsic alertness" in Huntington's disease. *J Clin Exp Neuropsychol* 24: 517-526 (2002)
 56. 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)

-
57. Oldfield RC: The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9: 97-113 (1971)
 58. 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)
 59. 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* 57: 658-662 (2001)
 60. Paulsen JS, Zimbelman JL, Hinton SC, Langbehn DR, Leveroni CL, Benjamin ML, Reynolds NC, Rao SM: fMRI biomarker of early neuronal dysfunction in presymptomatic Huntington's Disease. *Am J Neuroradiol* 25: 1715-1721 (2004)
 61. 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)
 62. 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)
 63. Paulsen JS: Functional imaging in Huntington's disease. *Exp Neurol* 216: 272-277 (2009)
 64. 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)
 65. Perin B, Godefroy O, Fall S, de Marco G: Alertness in young healthy subjects: An fMRI study of brain region interactivity enhanced by a warning signal. *Brain and Cognition* 72: 271-281 (2010)

-
66. Posner MI, Petersen SE: The attention system of the human brain. *Annu Rev Neurosci* 13: 25-42 (1990)
67. Posner MI: Measuring alertness. *Ann N Y Acad Sci* 1129: 193-199 (2008)
68. 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)
69. 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)
70. Ross CA, Tabrizi SJ: Huntington's disease: from molecular pathogenesis to clinical treatment. *Lancet Neurol* 10: 83-98 (2011)
71. 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)
72. Sambataro F, Murty VP, Callicott JH, Tan HY, Das S, Weinberger DR, Mattay VS: Age-related alterations in default mode network: Impact on working memory performance. *Neurobiol Aging* 31: 839-852 (2010)
73. 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)
74. 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)
75. 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)
76. Sprengelmeyer R, Lange H, Homberg V: The pattern of attentional deficits in Huntington's disease. *Brain* 118: 145-52 (1995)

-
77. Stoffers D, Sheldon S, Kuperman JM, Goldstein J, Corey-Bloom J, Aron AR: Contrasting gray and white matter changes in preclinical Huntington disease: an MRI study. *Neurology* 74: 1208-16 (2010)
78. Stout JC, Paulsen JS, Queller S, Solomon AC, Whitlock KB, Campbell JC; Carlozzi N, Duff K, Beglinger, Leigh J.; Langbehn DR.; Johnson SA.; Biglan KM.; Aylward EH: Neurocognitive signs in prodromal Huntington disease. *Neuropsychology* 25: 1-14 (2011)
79. Sturm W, Willmes K: On the functional neuroanatomy of intrinsic and phasic alertness. *Neuroimage* 14: S76-S84 (2001)
80. Tabrizi SJ, Langbehn DR, Leavitt BR, Roos RA, Dürr 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)
81. Tabrizi SJ, Scahill RI, Dürr 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)
82. Tabrizi SJ, Reilmann R, Roos RA, Dürr 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* 11: 42–53 (2012)
83. Tabrizi SJ, Scahill RI, Owen G, Dürr A, Leavitt BR, Roos RA, Borowsky B, Landwehrmeyer B, Frost C, Johnson H, Craufurd D, Reilmann R, Stout JC, Langbehn DR: Predictors of phenotypic progression and disease onset in premanifest and early-stage Huntington's disease in the TRACK-HD study: analysis of 36-month observational data. *Lancet Neurol* 12: 637–649 (2013)

-
84. Talairach J, Tournoux P: Co-Planar stereotaxic atlas of the human brain. Thieme Medical Publishers, New York: 37-110 (1988)
85. Thiel CM, Zilles K, Gereon R Fink: Cerebral correlates of alerting, orienting and reorienting of visuospatial attention: an event-related fMRI study. *Neuroimage* 21: 318-328 (2004)
86. Thiel CM, Fink GR: Visual and auditory alertness: Modality-specific and supramodal neural mechanisms and their modulation by nicotine. *J Neurophysiol* 97: 2758-68 (2007)
87. Vallesi A, Shallice T, Walsh V: Role of the prefrontal cortex in the foreperiod effect: TMS evidence for dual mechanisms in temporal preparation. *Cerebral Cortex* 17: 466-474 (2007)
88. Van Schouwenburg MR, den Ouden HEM, R Cools: The Human Basal Ganglia Modulate Frontal-Posterior Connectivity during Attention Shifting. *J Neurosci* 30: 9910–9918 (2010)
89. 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)
90. Walker FO: Huntington's disease. *Lancet* 369: 218–228 (2007)
91. Wolf RC, Walter H: Evaluation of a novel event-related fMRI-paradigm investigating prefrontal function. *Psychiatry Res Neuroimag* 140: 73-83 (2005)
92. Wolf RC, Vasic N, Schönfeldt-Lecuona C, Landwehrmeyer GB, Ecker D: Dorsolateral prefrontal cortex dysfunction in presymptomatic Huntington's disease: Evidence from event-related fMRI. *Brain* 130: 2845-2857 (2007)
93. Wolf RC, Sambataro F, Vasic N, Schönfeldt-Lecuona C, Ecker D, Landwehrmeyer B: Aberrant connectivity of lateral prefrontal networks in presymptomatic Huntington's disease. *Exp Neurol* 213: 137-144 (2008a)
94. Wolf RC, Sambataro F, Vasic N, Schönfeldt-Lecuona C, Ecker D, Landwehrmeyer B: Altered frontostriatal coupling in pre-manifest Huntington's

-
- disease: effects of increasing cognitive load. *Eur J Neurol* 15: 1180–1190 (2008b)
95. Wolf RC, Vasic N, Sambataro F, Höse A, Frasch K, Schmid M, Walter H: Temporally anticorrelated brain networks during working memory performance reveal aberrant prefrontal and hippocampal connectivity in patients with schizophrenia. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry* 33: 1464-1473 (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. *J Int Neuropsychol Soc* 13: 758-769 (2007)
97. Zimmermann P, Fimm B: Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP). Herzogenrath: Psytest (1994)

7 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei allen bedanken, die mich während der Erstellung meiner Dissertation unterstützt und zu deren Gelingen beigetragen haben:

Ich danke allen Patienten und Probanden, die durch ihre Teilnahme diese Forschungsarbeit ermöglicht haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Robert Christian Wolf für die Vergabe des Promotionsthemas und die überaus freundliche, zuverlässige und kompetente Betreuung während der gesamten Zeit.

Ich danke außerdem Herrn Prof. Dr. med. Dr. phil. Manfred Spitzer für die Möglichkeit in seiner Abteilung zu promovieren, sowie allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Abteilung Psychiatrie III der Universität Ulm, insbesondere Herrn Prof. Dr. med. B. A. phil. Nenad Vasic für seine Unterstützung bei der Durchführung der Messungen.

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

Besonders bedanken möchte ich mich bei meinen Eltern und meiner Schwester, die mir immer unterstützend zur Seite stehen.

8 Lebenslauf

Lebenslauf aus Gründen des Datenschutzes entfernt.