

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

Untersuchung des präfrontalen Kortex und der
Arbeitsgedächtnisfunktion bei Patienten mit Morbus
Huntington

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

vorgelegt von
Sebastian Andreas Satzinger
geboren in
Krumbach

2008

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. Manfred Spitzer

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Erich Mauch

Tag der Promotion: 22. Oktober 2009

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|--------|
| Abkürzungsverzeichnis | S. III |
| 1 Einleitung | S. 1 |
| 1.1 Das Arbeitsgedächtnis-Konzept | S. 1 |
| 1.1.1 Überblick | S. 1 |
| 1.1.2 Die phonologische Schleife | S. 2 |
| 1.1.3 Der visuell-räumliche Skizzenblock | S. 3 |
| 1.1.4 Die zentrale Exekutive und der episodische Speicher | S. 4 |
| 1.2 Morbus Huntington | S. 6 |
| 1.2.1 Überblick | S. 6 |
| 1.2.2 Kognitive Symptome bei Morbus Huntington | S. 7 |
| 1.2.3 Neuronale Korrelate zu kognitiven Symptomen | S. 8 |
| 1.3 Fragestellung der vorliegenden Arbeit | S. 9 |
| 1.4 Hypothesen | S.10 |
| 2 Material und Methoden | S.11 |
| 2.1 Probanden | S.11 |
| 2.2 Neuropsychologische Tests | S.14 |
| 2.3 Das fMRT-Experimentaldesign | S.19 |
| 2.4 Methodische Grundlagen der fMRT | S.22 |
| 2.4.1 fMRT und kognitive Aktivierung | S.22 |
| 2.4.2 Die ereigniskorrelierte fMRT | S.25 |
| 2.5 Erhebung der fMRT-Daten | S.26 |
| 2.6 Erhebung der strukturellen MRT-Daten | S.27 |
| 2.7 Datenauswertung | S.28 |
| 2.7.1 Verhaltensdaten | S.28 |
| 2.7.1.1 Neuropsychologische Tests | S.28 |
| 2.7.1.2 fMRT-Verhaltensdaten | S.28 |
| 2.7.2 Funktionelle MRT-Daten | S.29 |
| 2.7.2.1 Verwendete Programme | S.29 |
| 2.7.2.2 Vorverarbeitung der Rohdaten | S.29 |
| 2.7.2.3 Statistische Grundlagen | S.31 |
| 2.7.2.4 1 st -Level-Analyse (Einzelsubjektanalysen) | S.33 |
| 2.7.2.5 2 nd Level-Analyse (Gruppenvergleiche) | S.34 |

| | | |
|-------|---|------|
| 2.7.3 | Analyse der volumetrischen MRT-Daten | S.36 |
| 3 | Ergebnisse | S.37 |
| 3.1 | Verhaltensdaten | S.37 |
| 3.1.1 | Neuropsychologische Tests | S.37 |
| 3.1.2 | fMRT-Verhaltensdaten | S.38 |
| 3.2 | Ergebnisse der funktionellen Bildgebung | S.39 |
| 3.2.1 | Einzelgruppenvergleiche | S.39 |
| 3.2.2 | Zwischengruppenvergleiche | S.39 |
| 3.3 | Korrelationen mit klinischen Parametern | S.41 |
| 3.4 | Volumetrische Analyse | S.44 |
| 4 | Diskussion | S.45 |
| 4.1 | Neuropsychologische Ergebnisse | S.46 |
| 4.2 | fMRT-Verhaltensdaten | S.47 |
| 4.3 | Strukturelle Ergebnisse | S.48 |
| 4.4 | Funktionelle Ergebnisse | S.49 |
| 4.5 | Korrelationen mit klinischen Parametern | S.58 |
| 4.6 | Methodische Caveats | S.60 |
| 5 | Zusammenfassung | S.61 |
| 6 | Literaturverzeichnis | S.63 |
| | Danksagung | S.75 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|--------------|---|
| AC-PC: | gedachte Verbindungslinie zwischen Commissura anterior und Commissura posterior |
| ALM: | allgemeines lineares Modell |
| ANCOVA: | Kovarianzanalyse |
| ANOVA: | Varianzanalyse |
| BA: | Brodman Areal |
| BDI: | Beck Depression Inventory |
| BIS: | Barratt Impulsivitäts-Skala |
| BOLD-Effekt: | Blood Oxygen Level Dependent-Effekt |
| CAG: | Cytosin, Adenin, Guanin; Codon für die Aminosäure Glutamin |
| DA-om: | Auslassungen beim Test für geteilte Aufmerksamkeit |
| DA-rt: | Reaktionszeit beim Test für geteilte Aufmerksamkeit |
| DLPFC: | dorsolateraler präfrontaler Cortex |
| DS-b: | Zahlenspanne rückwärts |
| DS-f: | Zahlenspanne vorwärts |
| EHDN: | European Huntington's Disease Network |
| EHQ: | Edinburgh Handedness Questionnaire |
| EPI: | Echo-Planar-Imaging |
| er-fMRT: | ereignis-korrelierte funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie |
| ERTS: | Experimental Run Time System |
| fMRT: | funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie |
| FOV: | field of view |
| FWHM: | Full Width at Half Maximum |
| HD: | Huntington's Disease; Morbus Huntington; Chorea Huntington |
| HRF: | Hemodynamic Response Function; hämodynamische Antwortfunktion |
| k.A.: | keine Angaben, die Daten wurden nicht erhoben |
| load: | Auslastung des Arbeitsgedächtnisses |
| m.d.d.: | mean daily dosage; mittlere Tagesdosis |
| MATLAB: | Programmiersprache für wissenschaftliche Aufgabenbereiche |

| | |
|---------------|--|
| Nc. caudatus: | Nucleus caudatus |
| pAL: | phasische Alertness |
| PANSS: | Positive und Negative Syndrome Skala |
| PET: | Positronen-Emissions-Tomographie |
| PFC: | präfrontaler Cortex |
| rCBF: | regionaler cerebraler Blutfluss |
| ρ | Korrelationskoeffizient |
| SD: | Standardabweichung |
| SPECT: | Single-Photon Emissions-Computer-Tomographie |
| SPM: | Statistical Parametric Mapping; Zusammenstellung von für MATLAB konzipierten Funktionen und Subroutinen |
| SS-b: | Blockspanne rückwärts |
| SS-f: | Blockspanne vorwärts |
| Stroop-err: | Stroop-Fehler |
| Stroop-rt: | Stroopeffekt |
| tAL: | tonische Alertness |
| TAP: | Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung |
| TE: | Echozeit |
| TFC: | Total Functional Capacity |
| TI: | Inversionszeit |
| TR: | Repetitionszeit |
| UHDRS: | Unified Huntington's Disease Rating Scale |
| VBM: | voxel-basierte-Morphometrie |
| VLPFC: | ventrolateraler präfrontaler Cortex |
| WCST: | Wisconsin Card Sorting Test |
| WCST-cat: | abgeschlossene Kategorien im WCST |
| WCST-err: | WCST-Fehler |
| WCST-p: | Perseverationen im WCST |
| WCST-sc: | Wechselkosten („switch costs“) im WCST |

1 Einleitung

1.1 Das Arbeitsgedächtnis-Konzept

1.1.1 Überblick

Der Begriff des Arbeitsgedächtnisses bzw. des working memory wurde erstmals 1960 von Miller, Galanter und Pribram eingeführt (Baddeley 2003). Im Verlauf wurde dieses Konzept kognitionspsychologisch evaluiert und modellhaft ausgearbeitet (für eine Übersicht siehe Miyake und Shah 1999). Von den derzeit diskutierten Arbeitsgedächtnismodellen gehört das Drei-Komponenten-Modell von Baddeley und Hitch (Baddeley und Hitch 1974; Baddeley 1996; 2003) mit betonter Abgrenzung zu früheren Kurzzeitgedächtnismodellen zu den kognitionswissenschaftlich einflussreichsten Konzepten.

Das Arbeitsgedächtnis vermittelt die kurzfristige und unmittelbare Speicherung von Informationen, die nicht mehr perzeptuell in der Umwelt verfügbar sind. (Kellermann und Piefke 2007). Das kognitionspsychologische Modell des Arbeitsgedächtnisses umfasst ein System begrenzten Fassungsvermögens, welches Informationen über kurze Zeit speichern und auch verarbeiten kann. Somit bietet es die Grundlage für das Zusammenspiel von Wahrnehmung, Langzeitgedächtnis und Aktion/Reaktion (Baddeley 2003). Dadurch schafft es die Voraussetzung für einen Großteil der kognitiven Leistungen des Menschen (Wolf et al. 2005; Wolf 2005) wie z.B. Lernen, Verstehen, Planen oder Verarbeiten räumlicher Informationen (Baddeley 2003).

Die Kombination von Speicherung und Verarbeitung, das aktive Manipulieren der Inhalte ist das Hauptunterscheidungsmerkmal, welches das Konzept des Arbeitsgedächtnisses von früheren Modellen eines statischen Kurzzeitgedächtnisses abgrenzt.

Im Modell von Baddeley und Hitch wurden drei Bestandteile für das Arbeitsgedächtnis postuliert (siehe Abb. 1):

- die phonologische Schleife (the phonological loop)
- der visuell-räumliche Skizzenblock (the visuo-spatial sketchpad)
- die zentrale Exekutive (the central executive)

Später wurde dann eine weitere Komponente eingeführt:

- der episodische Speicher (episodic buffer)

Phonologische Schleife und visuell-räumlicher Skizzenblock dienen als Speicherkompartimente für unterschiedliche Informationsformate: die Schleife für sprachlich-verbal vorliegende, der Skizzenblock für räumliche und visuell vorhandene Information. Die zentrale Exekutive stützt als dritte Komponente die prozessgeleitete Aufteilung von Aufmerksamkeitsressourcen sowie die Integration multisensorischer Informationen und übt damit eine multimodale Kontrollfunktion aus (Baddeley 2003).

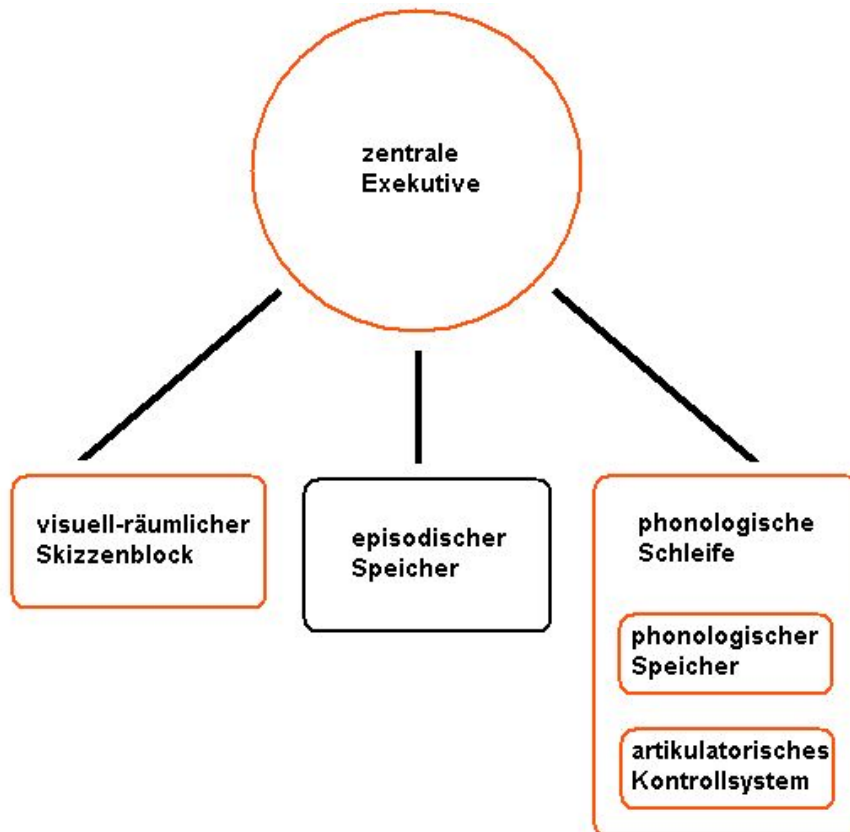


Abb. 1: Das Arbeitsgedächtnis

Rot dargestellt sind die drei ursprünglich von Baddeley postulierten Komponenten, schwarz der später eingeführte episodische Speicher.

1.1.2 Die phonologische Schleife

Die phonologische Schleife besteht aus zwei weiteren Subkomponenten: der phonologische Speicher kann Informationen für wenige Sekunden aufrechterhalten, während das artikulatorische Kontrollsystem diese Erinnerung mittels subvokaler Sprache wieder aufzufrischen vermag. Durch diesen Aufbau kann die Information für eine längere Zeitspanne im Gedächtnis bleiben als durch ein System allein, zugleich liegt darin allerdings auch die limitierte Speicherkapazität begründet. Da die subvokale Wiederholung in Echtzeit abläuft,

wird mit zunehmender Menge an zu speichernder Information ein Zustand erreicht, an welchem die erste Informationseinheit im phonologischen Speicher schon wieder vergessen wurde, bevor sie durch das artikulatorische Kontrollsystem wiederholt und aufgefrischt werden konnte. Unterstützung erfährt dieses Modell beispielsweise durch den sogenannten „Wort-Längen-Effekt“ („word-length-effect“): Die Spanne an Wörtern, welche im Gedächtnis behalten werden können, nimmt mit zunehmender Silbenzahl ab, während bei Verwendung irrelevanter Geräusche anstatt der Wörter der Effekt nicht mehr zu finden ist (Baddeley et al. 1975; Murray 1968). Hinweise darauf, auf welche Weise diese Erneuerung der Information geschieht bietet das Phänomen, dass visuell präsentierte Buchstaben mit ähnlichem Klang (z.B. B, G, D, W, C) schwerer wiederabrufbar zu sein scheinen als Schriftzeichen mit komplett unterschiedlichem Klang (z.B. K, Z, L, P, Q) (Conrad 1964; Conrad und Hull 1964). Der Klang scheint auch beim Merken unzusammenhängender Wörter im Arbeitsgedächtnis einen starken Einfluss zu haben (Baddeley 1966a), während im Langzeitgedächtnis eher der Wortbedeutung eine wichtige Rolle zukommt (Baddeley 1966b).

Die phonologische Schleife ist essentiell für alle sprachlich vermittelten Vorgänge und eine ihrer wichtigsten Aufgaben liegt wahrscheinlich sogar im grundlegenden Erlernen von Sprache an sich. Anatomisch scheint der phonologische Speicher in Regionen des linken posterioren Parietallappens (Brodmann Areal; BA 40) lokalisiert zu sein, während das artikulatorische Kontrollsystem in links frontal liegenden Gebieten (BA 44 und BA 6) aufzufinden ist (Baddeley 2003).

1.1.3 Der visuell-räumliche Skizzenblock

Der visuell-räumliche Skizzenblock als zweiter Bestandteil des Arbeitsgedächtnisses kann ähnlich wie sein verbales Äquivalent in zwei Untereinheiten aufgeteilt werden. Zu unterscheiden sind der visuelle Cache, welcher als Zwischenspeicher dient, und der „innere Zeichner“ (der „inner scribe“), welcher ein dynamisches Wiederholungssystem darstellt (Baddeley und Logie 1999). Ergänzende Modelle beziehen sich auf die Einteilung nach unterschiedlichen Informationsqualitäten. Della Sala und Mitarbeiter (Della Sala et al. 1999) unterscheiden etwa zwischen visueller und räumlicher Qualität, Smith (Smith et al. 1995) zwischen dem Objekt und der räumlichen Informationskomponente. Weitere Möglichkeiten sind die Unterteilung in

dynamische und statische Prozesse (Pickering 2001) oder die Bewertung hinsichtlich eines zusätzlichen Bewegungsvektors bzw. einer motorischen Dimension (Smyth und Pendleton 1990).

Analog zur phonologischen Schleife ist der visuell-räumliche Skizzenblock ebenfalls in seiner Speicherkapazität eingeschränkt. Bei drei bis vier Objekten scheint die Leistungsgrenze erreicht zu sein. Dies schlägt sich darin nieder, dass Objekte die Farbe ändern, sich bewegen oder verschwinden können, ohne dass es bemerkt wird (Simons und Levin 1997; O'Regan et al. 1999). Eine Erklärung dieses Phänomens kann darin gefunden werden, dass die Umwelt selbst ein sensorisch relativ konstantes Bild liefert und somit die Möglichkeit beinhaltet, die Erinnerung durch kontinuierliche Wahrnehmung überprüfen und auffrischen zu können. Deshalb scheint eine detaillierte simultane Abspeicherung einer Vielzahl räumlich-visueller Daten nicht zwingend erforderlich (O'Regan 1992). Funktionell scheint die Relevanz des Skizzenblocks in der räumlichen Orientierung, der Anwendung und Aneignung geographischen Wissens und in der mentalen Rotation von Objekten zu liegen. Er ist somit für einen Großteil der kognitiven Vorgänge im Zusammenhang mit dem „räumlichen Vorstellungsvermögen“ zuständig.

Wesentliche Prozesse des visuell-räumlichen Skizzenblocks sind im rechten inferioren parietalen Kortex (BA 40), im rechten prämotorischen Kortex (BA6) und im rechten inferioren frontalen Kortex (BA 47), sowie im anterioren extrastriatalen occipitalen Kortex (BA 19) repräsentiert (Baddeley 2003). Der visuell-räumliche Speicher ist mit Regionen im ventrolateralen präfrontalen Cortex (VLPFC) und im Parietallappen assoziiert, während die weitere Verarbeitung der Information dann möglicherweise über eine Zusammenarbeit von dorsolateralem präfrontalem Cortex (DLPFC) und VLPFC erfolgt (Owen et al. 1998; 1999).

1.1.4 Die zentrale Exekutive und der episodische Speicher

Die dritte Komponente, die zentrale Exekutive, dient als übergeordnete Instanz und kontrolliert die Verteilung der Aufmerksamkeitsressourcen auf die phonologische Schleife und den visuell-räumlichen Skizzenblock. Aufgrund dieser Kontrolleigenschaft kann sie den exekutiven Funktionen zugeordnet werden. Der Begriff der „exekutiven Funktionen“ umschreibt eine heterogene Gruppe von

kognitiven Prozessen, die das Erreichen eines übergeordneten Ziels ermöglichen, indem sie die Koordination und Kontrolle verschiedener Unterprozesse übernehmen. Zu ihnen gehören z.B. Entscheidungsfindung, komplexes Problemlöseverhalten, strategische Planung und die Fähigkeit zielgerichteter kognitiver Umstellung. Die zentrale Exekutive ist damit zwar eine der wichtigsten Komponenten des Arbeitsgedächtnisses, zugleich allerdings auch der wohl bisher am wenigsten erforschte und verstandene Prozess. Anfangs wurden der zentralen Exekutive alle Operationen zugeordnet, die von den beiden Untersystemen nur unzureichend erfüllt werden konnten. Später versuchte Baddeley das Konzept dann weiterzuentwickeln indem er das Modell zur Aufmerksamkeitskontrolle von Norman und Shallice übernahm (Norman und Shallice 1986). Dieses basiert auf zwei konkurrierenden Systemen. Einerseits wird das Verhalten durch Gewohnheitsschemata gelenkt, welche durch Umweltreize ausgelöst werden. Andererseits dient ein sogenanntes „supervisory activating system“ als Gegenspieler und übernimmt die Kontrolle, falls Gewohnheitsschemata zur Aufgabenlösung nicht ausreichen. Die zentrale Exekutive muss also eingreifen, wenn mit automatisierten Verhaltensweisen nicht ausreichend auf eine Situation reagiert werden kann oder konkurrierende Informationsquellen monitorisiert werden müssen.

Baddeleys Drei-Komponenten-Modell konnte allerdings keine Erklärung für die Interaktion von phonologischer Schleife und visuell-räumlichem Skizzenblock bieten. Auch die Verbindung zwischen Arbeitsgedächtnis und Langzeitgedächtnis oder die Rolle des Arbeitsgedächtnisses bei der bewussten Wahrnehmung waren durch die drei Bestandteile des Modells noch nicht angemessen berücksichtigt. Aus diesen Gründen wurde eine vierte Komponente eingeführt: der episodische Speicher (Baddeley 2000). Dabei handelt es sich um einen mit begrenztem Fassungsvermögen ausgestatteten Speicher, der – im Gegensatz zu Schleife und Skizzenblock – Informationen mehrdimensional verarbeiten kann. Er dient somit als Schnittstelle zwischen den verschiedenen Entitäten und als Zwischenspeicher für Informationen aus dem Langzeitgedächtnis, welche dann im Arbeitsgedächtnis weiter verarbeitet werden können. Ursprünglich wurde der episodische Speicher zwar als separater vierter Bestandteil eingeführt, indessen kann er alternativ auch als Speichereinheit der zentralen Exekutive angesehen werden.

1.2 Morbus Huntington

1.2.1 Überblick

Die Chorea Huntington oder der Morbus Huntington (Huntington's Disease, HD) ist eine autosomal dominant vererbte Erkrankung, welche auf der übermäßigen Wiederholung einer CAG-Triplett-Sequenz im Huntingtin-Gen auf dem kurzen Arm des vierten Chromosoms beruht. Meist führt die Krankheit zwischen dem 35. und dem 45. Lebensjahr zu den ersten Symptomen, welche sowohl motorische als auch psychiatrische und kognitive Störungen umfassen. Die normale Anzahl an CAG-Triplett-Wiederholungen in Gesunden liegt bei 17-29. Bei Erkrankten liegt die Anzahl über 38, wobei die Höhe der CAG-Repeats in direktem Zusammenhang mit dem Erstmanifestationsalter steht, was bedeutet, dass eine höhere Anzahl an CAG-Triplets mit einem früheren Ausbruch der Erkrankung assoziiert ist (Rosas et al. 2004). Bei Zahlen von über 60 Wiederholungen muss mit einem Auftreten noch vor dem Erwachsenenalter gerechnet werden. Zum jetzigen Zeitpunkt bestehen nur eingeschränkte Therapiemöglichkeiten. Mit symptomatisch orientierter Psychopharmakotherapie, Krankengymnastik und logopädischer Betreuung kann zwar einzelnen Symptomen wie Bewegungsstörungen, Dysarthrie, Dystonie oder Depression entgegengetreten werden, allerdings ist gegenwärtig keine kurative Behandlung verfügbar.

Es ist bekannt, dass die HD zu einem selektiven Neuronenniedergang führt (Vonsattel et al. 1985). Auf welche exakte Weise die Mutation zur Zerstörung von Neuronen führt, ist allerdings noch unklar. Die genetische Veränderung führt im kodierten Protein zu einer Veränderung der Funktion. Ob eine „gain-of-function“-Mutation mit resultierender pathologischer Neufunktion oder eine „loss-of-function“-Mutation mit Verlust der physiologischen Funktion ursächlich ist, ist derzeit nicht hinreichend geklärt. In den erkrankten Zellen werden sowohl mutierte als auch gesunde Allele exprimiert, und es wurden sowohl „gain-of-function“-Veränderungen mit toxischer Wirkung des mutierten Huntingtins als auch „loss-of-function“-Veränderungen deren Toxizität auf einem Mangel des Genprodukts beruht, identifiziert (Rosas et al. 2004).

1.2.2 Kognitive Symptome bei Morbus Huntington

Wie oben bereits erwähnt führt die Krankheit zu motorischen Symptomen, wie etwa einer choreatiformen oder dystonen Symptomatik und ebenfalls zu psychiatrischen Störungen und kognitiven Einbußen. Der klinisch manifeste Krankheitsbeginn („onset“) wird bisher immer noch durch die motorischen Symptome der HD diagnostiziert, obwohl strukturelle (Rosas et al. 2004; Kipps et al. 2007) und funktionelle Störungen im Gehirn sowie kognitive und psychiatrische Auffälligkeiten (Nehl et al. 2001) vor dem Aufkommen motorischer Symptome nachgewiesen werden können.

Die kognitiven Symptome bei HD-Patienten umfassen mehrere kognitive Domänen und schließen Dysfunktionen des Kurz- und Langzeitgedächtnisses wie auch Störungen in prozeduralem und episodischem Gedächtnis oder im Arbeitsgedächtnis mit ein (für eine Übersicht siehe Craufurd und Snowden 2002). Kognitive Symptome sind bereits in frühen Krankheitsstadien vorhanden, wobei sich deren relative Ausprägung im Verlauf der Krankheit ändern kann, möglicherweise bedingt durch eine fortschreitende Dysfunktion kortikaler Areale. Im Initialstadium sind zunächst grundlegende Fähigkeiten wie Gedächtnisfunktionen (Brandt et al. 1996), räumliche Informationsverarbeitung, Aufmerksamkeit und Konzentration (Butters et al. 1978; Butters et al. 1986; Claus und Mohr 1996) gestört. Zusätzlich zeigen die Patienten Defizite bei Tests, in denen sie Emotionen von Stimmen oder Gesichtern ablesen sollten (Sprengelmeyer et al. 1996). Später finden sich auch verminderte Leistungen in Bereichen der exekutiven Funktionen wie z.B. bei Aufgaben, welche Planungs- oder Entscheidungsfähigkeiten, Problemlösungsverhalten, kognitive Flexibilität und Toleranz gegenüber Ablenkung voraussetzen (Butters et al. 1978; Lange et al. 1995; Paulsen et al. 1995; Lawrence et al. 2000). Im weiteren Verlauf werden insbesondere Arbeits- und Langzeitgedächtnisdefizite sowie eine Störung exekutiver Leistungen manifest. Die deutlichsten Schwächen zeigen die Patienten in Tests mit zeitverzögertem Erinnerungsabruf, Erinnerungsaneignung oder kognitiver Flexibilität (Zakzanis 1998).

Das Spektrum kognitiver Defizite bei Patienten mit HD ist somit relativ gut um- und beschrieben. Allerdings ist die Frage, welche neuronalen Korrelate den Einbußen zugrunde liegen, noch nicht eindeutig geklärt.

1.2.3 Neuronale Korrelate zu kognitiven Symptomen

Früher wurde angenommen, dass die kognitiven Ausfälle rein auf den kortikalen Veränderungen beruhten und zur motorischen Krankheitskomponente und der striatalen Atrophie keine Verknüpfung bestand. Alternativ wurde postuliert, dass eine Störung kortikostriataler Verbindungen als Ursache der Aufmerksamkeits- und Gedächtnisdefizite und auch der gestörten exekutiven Funktionen in Betracht kommt (Kassubek et al. 2005; Montoya et al. 2006).

Strukturelle Studien fanden Atrophien in Striatum, Thalamus und auch in Gebieten des Kortex. Vor allem die Veränderungen im Bereich des Striatums waren mit kognitiven Defiziten verknüpft, welche sich beispielsweise in reduzierter Aufmerksamkeit, gestörten exekutiven Funktionen und verminderter Arbeitsgedächtnisleistung niederschlugen (Harris et al. 1992; Bamford et al. 1995; Harris et al. 1996). Allerdings fanden sich auch Korrelationen der Atrophie frontaler Areale und des Thalamus mit kognitiven Leistungsminderungen (Aylward et al. 1997; Kassubek et al. 2004).

Auch funktionell bildgebende Arbeiten konnten Korrelationen zwischen striatalen Funktionsausfällen – im Sinne von metabolischen oder Neurotransmitter-Veränderungen – und kognitiven Beeinträchtigungen nachweisen. So korrelierten verschiedene Marker (wie z.B. regionaler zerebraler Blutfluss, die Bindung von [11C]-Racloprid oder andere dopaminerge Neurotransmissionsparameter) mit Ergebnissen aus Tests z.B. basierend auf exekutiven Funktionen (Hasselbalch et al. 1992; Lawrence et al. 1998; Pavese et al. 2003), räumlich-visuellen Fähigkeiten und Gedächtnis (Berent et al. 1988; Bäckmann et al. 1997). Wiederholt konnte auch eine Störung kortikaler Regionen aufgezeigt werden, die mit kognitiven Testleistungsmaßen korrelierte (Tanahashi et al. 1985; Kuwert et al. 1990; Hasselbalch et al. 1992; Pavese et al. 2003).

Bisher haben jedoch nur wenige funktionell bildgebende Studien kognitive Funktionen bei HD-Patienten direkt untersucht, etwa unter Verwendung kognitiver Aktivierungsparadigmen. Unter Verwendung unterschiedlicher Tests zu exekutiven Leistungen konnte eine striatale Dysfunktion (Deckel et al. 2000; Clark et al. 2002; Voermans et al. 2004), genauso wie kortikale Aktivierungsminderungen (Kim et al. 2004; Thiruvady et al. 2007) und kortikale Überaktivierungen (Clark et al. 2002; Voermans et al. 2004) nachgewiesen werden.

Eine Wertung bisheriger funktionell bildgebender Befunde ist jedoch insbesondere durch deren methodische Heterogenität erschwert:

- So können Unterschiede in der zerebralen Aktivierung durch verminderte Genauigkeit und somit erhöhter Fehlerquote der Probanden bei einzelnen Aufgaben verursacht sein (Walter et al. 2007a).
- Parametrisch aufgebaute Versuche wären zur Messung kognitiver Defizite besser geeignet, vorausgesetzt, das Maß der zerebralen Aktivierung ist abhängig vom Schwierigkeitsgrad bzw. den Anforderungen der Aufgabe (Callicott et al. 2003; Manoach 2003).
- Die einzelnen Tests, welche zum Nachweis von Gruppenunterschieden verwendet wurden, waren sehr unterschiedlich. Da aber insbesondere die frontostriatalen Netzwerke bei HD-Patienten pathophysiologisch relevant sind, sollten gerade in diesem Bereich nur Paradigmen verwendet werden, welche auch spezifisch die zu untersuchenden Hirnregionen aktivieren.
- Auch die Rolle der kortikalen Atrophie wurde in diesen Studien möglicherweise nicht ausreichend einbezogen. Ihr Einfluß auf Aktivierungsunterschiede ist noch nicht genau geklärt, weshalb sie eine zusätzliche Untersuchung erfordert.

1.3 Fragestellung der vorliegenden Arbeit

In der hier dargestellten Studie sollte mit Hilfe der funktionellen Magnet-Resonanz-Tomographie (fMRT) die funktionelle Neuroanatomie des Arbeitsgedächtnisses bei Patienten mit HD untersucht werden. Es wurde ein bereits mehrfach validiertes Aktivierungsparadigma verwendet (Wolf und Walter 2005; Wolf et al. 2006) welches von kognitiv beeinträchtigten Patienten mit angemessenem Zeitaufwand durchgeführt werden kann und bei gesunden Kontrollprobanden eine robuste frontostriatale Aktivierung induzieren kann (Walter et al. 2007a; Wolf et al. 2007a). Mittels ereigniskorrelierter fMRT wurde versucht, den Einfluss der Testleistung auf das Ergebnis zu kontrollieren. Da eine Dysfunktion frontostriataler Netzwerke als wesentliches Korrelat kognitiver Symptome bei HD postuliert wird (für eine Übersicht Rosas et al. 2004; Montoya et al. 2006) rückten diese Gehirnregionen speziell in den Fokus dieser Studie. Ergänzende neuropsychologische Tests auf Verhaltensebene sollten zusätzliche Informationen über kognitive Funktionen aus den Gebieten Aufmerksamkeit, Vigilanz, räumliches Arbeitsgedächtnis und

exekutive Funktionen erbringen, um das Studienkollektiv weiter zu charakterisieren.

1.4 Hypothesen

1. Bei gesunden Kontrollpersonen können bilaterale Aktivierungen im ventrolateralen und dorsolateralen präfrontalen und im parietalen Kortex sowie im Striatum aufgezeigt werden.
2. Zwischen Aktivierung und kognitiver Auslastung im DLPFC und Striatum besteht bei Kontrollpersonen eine weitgehend lineare Beziehung.
3. Bei Patienten mit Morbus Huntington finden sich regional ähnliche Aktivierungen wie bei Gesunden, allerdings mit folgenden Unterschieden:
 - 3.a Bei Patienten mit Morbus Huntington wird eine von der Auslastung des Arbeitsgedächtnisses (load) abhängige Aktivierung im DLPFC erwartet mit stärkerer bis ähnlicher Aktivierung als die Kontrollen bei niedrigen Load-Stufen und erhöhter kompensatorischer Aktivierung bei hohen Load-Stufen.
 - 3.b Bei Patienten mit Morbus Huntington wird gleichfalls eine Dysfunktion des Striatums erwartet, die mit der Aufgabenanforderung einhergeht. Diese funktionellen Veränderungen sind hier ausgeprägter als im präfrontalen Kortex.
4. Die zusätzliche Testung des verbalen und räumlichen Arbeitsgedächtnisses sowie exekutiver Funktionen auf Verhaltensebene soll einen differenzierten Beitrag zu den in der fMRT untersuchten Domänen leisten. Die dieser Testung zugrundeliegende neuropsychologische Batterie wurde hinsichtlich ihrer neurobiologischen Beziehung zu frontostriatalen Netzwerken zusammengestellt.
5. Analog zur fMRT-Untersuchung wird bei Patienten eine signifikant schlechtere Testleistung im Bereich exekutiver Funktionen erwartet.

2 Material und Methoden

2.1 Probanden

Untersucht wurden 16 HD-Patienten, welche aus den PREDICT- und REGISTRY-Datenbanken des „European Huntington’s Disease Network“ (EHDN 2006a; 2006b) rekrutiert wurden. Um sprachliche und motorische Lateralisierungsphänomene zu kontrollieren, wurden nur rechtshändige (Oldfield 1971) Testpersonen rekrutiert. Der Morbus Huntington war bei allen Patienten molekulargenetisch gesichert und die Patienten befanden sich in frühen klinischen Stadien I und II nach der Shoulson-Klassifikation (Shoulson und Fahn 1979). Mittels Unified Huntington Disease Rating Scale (UHDRS; Huntington’s Disease Study Group 1996) und des Total Functional Capacity (TFC) Scores wurden alle Patienten auf Symptome der manifesten HD hin untersucht. Durch ergänzende Berichte der Patienten bzw. ihrer Angehörigen wurde der Beginn der Erkrankung anhand der Erstmanifestation der ersten motorischen Symptome geschätzt. Der Mittelwert zwischen dem Beginn der motorischen Krankheitserscheinungen und der fMRT-Messung in dieser Studie betrug $6,6 \pm 3,2$ Jahre. Impulsives Verhalten gilt als eines der ersten psychiatrisch relevanten Anzeichen der HD. Deshalb wurde versucht anhand der Barratt Impulsivitäts Skala (BIS; Barratt und Patton 1983) objektivierbare Werte für den Grad der Impulsivität der Studienteilnehmer zu ermitteln. Die Skala liefert Werte für drei Unterbereiche: Die motorische Impulsivität (persistierendes Handeln ohne darüber nachzudenken), die Aufmerksamkeit (oder kognitive Impulsivität) und die so genannte „non-planning Impulsivität“ (Defizite in den Bereichen Voraussicht und Problemlösungskompetenz). Bei der Aufmerksamkeitsskala ergab sich ein signifikanter ($p < 0,05$) Unterschied in den Punktwerten von $15,4 \pm 2,1$ bei gesunden Kontrollprobanden und $17,9 \pm 3,1$ bei den HD-Patienten.

Sechs Patienten wurden zum Zeitpunkt der Studie mit verschiedenen psychotropen Substanzen behandelt. Dazu gehörten: Sertralin (Anzahl behandelter Patienten $n=3$, mittlere Tagesdosis/mean daily dosage m.d.d. 75mg), Venlafaxin ($n=2$, m.d.d. 150mg), Paroxetin ($n=1$, m.d.d. 20mg), Amitriptylin ($n=1$, m.d.d. 75mg), Trimpipramin ($n=1$, m.d.d. 150mg), Mirtazapin ($n=1$, m.d.d. 15mg), Citalopram ($n=1$, m.d.d. 40mg), Clozapin ($n=1$, m.d.d. 50mg) und Memantin ($n=1$,

m.d.d. 10mg). Keiner der Patienten erhielt zum Zeitpunkt der Testung Benzodiazepine.

Depressive Symptome wurden mittels Beck Depression Inventory (BDI; Beck et al. 1961) erfasst. Es wurde für die Patienten ein signifikant höherer Score (HD-Patienten: $7,9 \pm 6,3$; Kontrollen: $1,8 \pm 4,7$; $p < 0,05$) als bei den gesunden Probanden gefunden. Bei keinem der Patienten konnte anhand semi-strukturierter psychiatrischer Interviews eine klinisch manifeste Depression diagnostiziert werden. Um das Vorhandensein und den Ausprägungsgrad psychotischer Phänomene erfassen zu können, wurden die Patienten zusätzlich mittels der „Positive und Negative Syndrome Skala“ (PANSS; Kay et al. 1987) auf weitere psychopathologische Symptome hin untersucht.

Patienten mit anderen neurologischen Erkrankungen, Minderbegabung, mangelnder Beherrschung der deutschen Sprache oder Substanzmissbrauch bzw. -abhängigkeit in ihrer Vorgeschichte wurden von vornherein von der Studie ausgeschlossen.

Aufgrund verschiedener Gründe wurden insgesamt vier Patienten von der Analyse der funktionellen Daten ausgeschlossen. Bei zwei Patienten betrug der Bewegungsumfang des Kopfes während der Messung $>2\text{mm}$ Verschiebung (Translation) und $>2,5^\circ$ Rotation, so dass diese Patienten aufgrund nicht tolerierbarer Bewegungsartefakte nicht in die fMRT Datenanalyse mit einbezogen wurden. Um zu gewährleisten, dass der Effekt schlechter Testleistung auf die zerebralen Aktivierungsunterschiede möglichst minimal war, wurden zwei weitere Patienten von der Datenanalyse ausgeschlossen. Mit einem prozentualen Anteil korrekter Antworten von unter 50% lagen Ihre Testleistungen innerhalb der Ratewahrscheinlichkeit, so dass das Testergebnis nicht eindeutig vom Niveau zufälliger Antworten abgegrenzt werden konnte.

Die Kontrollgruppe bestand aus 16 gesunden Probanden gleichen Bildungsstandes (Anzahl der gesamten Bildungsjahre) und gleicher Händigkeit. Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme waren neurologische oder psychiatrische Störungen oder ein Substanzmissbrauch bzw. eine Substanzabhängigkeit in der Vorgeschichte. Da die Kontrollgruppe auch zur zusätzlichen Untersuchung von präsymptomatischen Trägern der HD-Genmutation diente (Wolf et al. 2007b), wurde sie nicht primär auf das Alter der

Patienten-Gruppe gematcht. Es ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,05$, $36,3 \pm 11,4$ Jahre bei den Kontrollprobanden versus $48,4 \pm 10,4$ Jahre bei den Patienten). Aus diesem Grund wurde das Alter als Kovariate in die statistischen Analysen miteinbezogen.

Das positive Votum der Ethikkommission der Universität Ulm zur Durchführung der Tests lag zu Beginn der Studie vor. Alle untersuchten Personen wurden über Fragestellung, Untersuchungsablauf sowie Risiken und Kontraindikationen komplett aufgeklärt und erteilten anschließend ihr schriftliches Teilnahmeverständnis.

Tabelle 1: Einschlusskriterien für Kontrollprobanden und allgemeine Ausschlusskriterien

| Einschlusskriterien Kontrollprobanden | Allgemeine Ausschlusskriterien |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • 18-55 Jahre • Fehlen einer neurolog./psychiatrischen Erkrankung • Keine Drogenanamnese/kein Substanzmissbrauch | <ul style="list-style-type: none"> • Substanzabhängigkeit • Unfreiwilligkeit der Behandlung (Patienten) • Vorliegen einer primären Klaustrophobie • akute Suizidalität • Minderbegabung • schwere körperliche Erkrankung • Vorliegen einer zusätzlichen neurologischen Erkrankung • mangelnde Beherrschung der deutschen Sprache • Fehlen eines informed Consent • Kontraindikationen für die Durchführung einer Magnetresonanztomographie • metallische Fremdkörper imKopf/übrigen Körper • Schwangerschaft |

Tabelle 2: Demographische Variablen und psychopathologische Scores

Länge der CAG-Trinukleotid-Repeat-Sequenzen und psychopathologische Angaben für gesunde Kontrollprobanden und HD-Patienten.

HD: Morbus Huntington; SD: Standardabweichung; EHQ: Edinburgh Handedness Questionnaire; BDI: Beck Depression Inventory; UHDRS: Unified Huntington's Disease Rating Scale; TFC: Total functional capacity; BIS: Barratt Impulsivitäts-Skala; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale; k.A.: Keine Angaben, die Daten wurden nicht erhoben; * statistisch signifikant bei $p < 0,05$

| | Gesunde Kontrollprobanden (n=16) | | HD-Patienten (n=12) | |
|--|-------------------------------------|-------|------------------------|-------|
| | Mittelwert | SD | Mittelwert | SD |
| Alter [Jahre] | 36,3 | 11,4 | 48,4* | 10,4 |
| Geschlecht | 11m 5w | - | 9m 3w | - |
| Lateralitätsscore (EHQ) | 82,36 | 23,05 | 91,63 | 11,43 |
| Bildung [Ausbildungsjahre] | 15,1 | 3,5 | 14 | 3 |
| CAG-Repeats | k.A. | - | 44,8 | 3,5 |
| Zeitdauer motorischer Symptome [Jahre] | k.A. | - | 6,6 | 3,2 |
| BDI-Score | 1,8 | 4,7 | 7,9* | 6,3 |
| UHDRS motor score | k.A. | - | 28,3 | 8,9 |
| UHDRS behavioural score | k.A. | - | 4,9 | 7,9 |
| UHDRS cognitive score | k.A. | - | 215,9 | 53,7 |
| TFC | k.A. | - | 11,6 | 1 |
| BIS Gesamtscore | 58,8 | 5,8 | 61,2 | 6,9 |
| BIS motorische Impulsivität | 21,3 | 3,3 | 20,4 | 3 |
| BIS Aufmerksamkeit | 15,4 | 2,1 | 17,9* | 3,1 |
| BIS nonplannig Impulsivität | 22,2 | 3,6 | 22,8 | 5,8 |
| PANSS Gesamt-Score | k.A. | - | 16,15 | 7,07 |
| PANSS positive-Score | k.A. | - | 0,23 | 0,83 |
| PANSS negative-Score | k.A. | - | 10,08 | 7,01 |
| PANSS general-Score | k.A. | - | 5,92 | 3,52 |

2.2 Neuropsychologische Tests

Sowohl Patienten als auch Kontrollen wurden auf Verhaltensebene mittels einer neuropsychologischen Testbatterie untersucht. Diese bestand aus acht unterschiedlichen Tests zur Erfassung der tonischen und phasischen Aufmerksamkeit („alertness“), der geteilten Aufmerksamkeit („divided attention“), des verbalen und räumlichen Arbeitsgedächtnisses, der exekutiven Leistung und inhibitorischen Prozessen.

Zur Testung der Aufmerksamkeit dienten zwei Untersuchungen der PC-gestützten Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP; Zimmermann und Fimm 1993). Die TAP bietet eine Sammlung von Tests graduerter Komplexität, die jeweils eine einzelne Antwortmodalität erfordern: Auf einen diskriminierbaren Reiz wird eine Reaktion per Tastendruck gefordert. So können definierte Unterfunktionen der Aufmerksamkeit überprüft werden und es kann gewährleistet werden, dass die

Testleistung nicht durch andere Defizite der Patienten (z.B. motorische Ausfälle, Gedächtnisstörungen oder Sprachstörungen) beeinflusst werden kann.

Tonische und phasische Alertness wurden durch den ersten der beiden durchgeführten Tests der TAP erfasst. Während die tonische alertness (Vigilanz) das ‚basale‘ Aufmerksamkeitsniveau misst, erfasst die phasische alertness die gezielte Aufmerksamkeitsfokussierung nach einem bewusst applizierten Hinweisreiz. Beim dazugehörigen Test sollten die Probanden das Erscheinen eines großen X auf dem Bildschirm so schnell wie möglich mit einem einfachen Tastendruck bestätigen. Der Reiz wurde in vier getrennten Durchgängen bestehend aus je 20 Einzelsequenzen – sowohl ohne als auch mit vorangehendem Warnton – dargeboten (zeitliche Abfolge: 1x ohne Warnton, 2x mit Warnton, 1x ohne Warnton). In die Auswertung gingen die Mediane der korrekten Reaktionszeiten beider Paradigmen – ohne und mit Warnton – als Einflussgrößen mit ein.

Der zweite Test prüfte die Fähigkeit zur geteilten Aufmerksamkeit. Hierbei wurden dem Probanden simultan zwei Stimuli unterschiedlicher sensorischer Qualitäten präsentiert. Die visuelle Aufgabe (siehe Abb. 2) bestand darin, ein Feld auf dem Bildschirm zu beobachten, in dem abwechselnd verschiedene Kreuze aufleuchteten. Sobald vier der Kreuze ein Quadrat bildeten, musste dies so schnell wie möglich per Tastendruck quittiert werden. Gleichzeitig mussten die Patienten auf eine über Lautsprecher ausgegebene Tonfolge aus abwechselnd hohen und tiefen Tönen achten. Zwei aufeinander folgende gleiche Töne dienten hierbei als Signal zum Tastendruck. In die Auswertung wurden der Median der korrekten Reaktionszeiten, die Anzahl der Auslassungen (falsch negative Reaktionen) und die Anzahl der Antizipationen (falsch positive Reaktionen) als relevante Verhaltensparameter miteinbezogen.

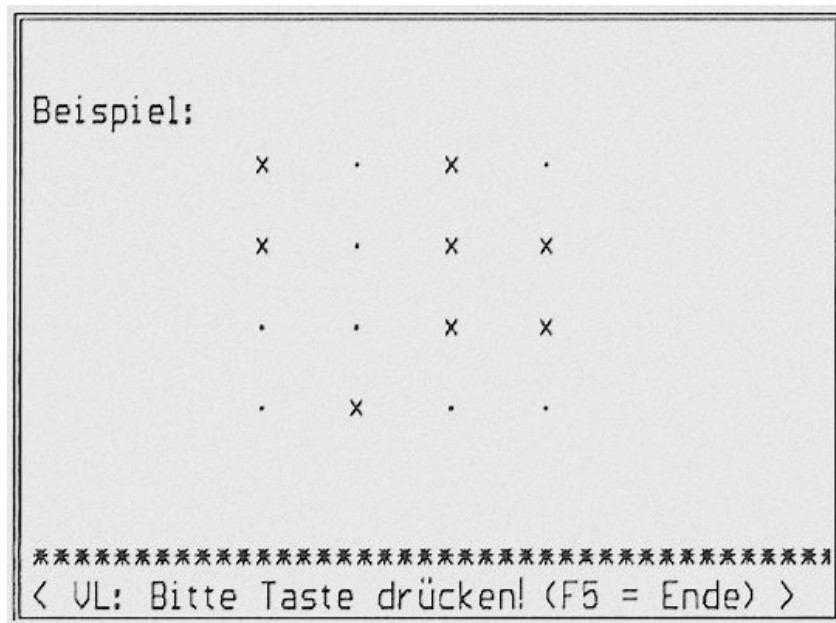


Abb. 2: Geteilte Aufmerksamkeit

Bildschirmsituation beim Test der geteilten Aufmerksamkeit im Rahmen der TAP; Bilden vier der abgebildeten kleinen x ein Quadrat oder folgen zwei gleich hohe Töne aufeinander, muss der Proband durch Tastendruck darauf reagieren.

Das verbale und räumliche Arbeitsgedächtnis wurde unter Verwendung verbaler und räumlicher Gedächtnisspannen getestet. Bei der Zahlenspanne wird der Versuchsperson eine Reihe unabhängiger Ziffern mit einer Frequenz von ca. 1Hz vorgegeben, die diese dann wiederholen soll. Bei erfolgreicher Absolvierung wird die Anzahl der Elemente pro Reihe von anfangs drei auf bis zu acht erhöht, bis die Aufgabe nicht mehr bewältigt werden kann. Unter der „Vorwärts-Bedingung“ muss die Testperson die Ziffern in der gleichen Reihenfolge wie vorgegeben reproduzieren. Damit lassen sich v.a. Kapazität und Aufrechterhaltungsfunktion des verbalen Arbeitsgedächtnisses testen. Unter der „Rückwärts-Bedingung“ muss die Testperson die Ziffern in umgekehrter Reihenfolge wiedergeben, wodurch v.a. Manipulationsvorgänge gemessen werden können.

Eine Untersuchung des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses erfolgte analog zur Zahlenspanne mit dem sogenannten Corsi-Block (siehe Abb. 3). Die neun Blöcke sind in einer definierten, aber unregelmäßigen Anordnung arrangiert. Aufgabe der Versuchsperson ist es, eine zuvor vom Untersucher gezeigte Sequenz zu reproduzieren. Auch hier wurde die Testschwierigkeit (in diesem Fall die Blockanzahl) bei erfolgreicher Reproduktion der Sequenz gesteigert. Dieser

Test wurde analog zur Zahlenspanne sowohl unter „Vorwärts“- als auch unter „Rückwärts-Bedingung“ durchgeführt.

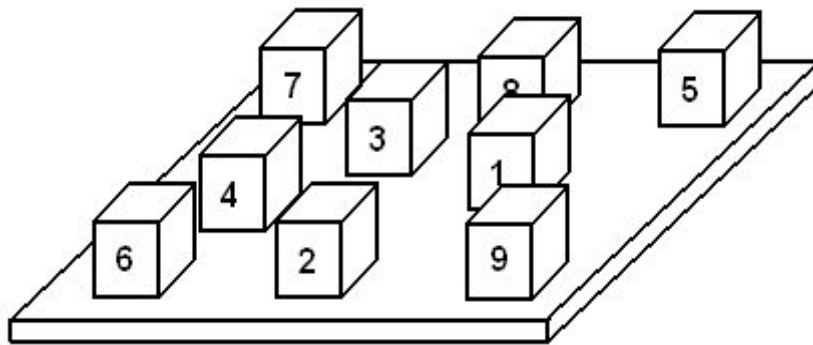


Abb. 3: Corsi-Block

Die auf den einzelnen Würfeln angebrachten Zahlen dienen der Orientierung des Aufgabenstellers. Der Proband sitzt gegenüber und kann so die Zahlen nicht erkennen.

Ein weiterer Test beinhaltete eine Form des sogenannten Stroop-Tests (Stroop 1935), welcher in unterschiedlichsten Versionen angewendet werden kann (Comalli et al. 1962; Bäumlner 1985; Perlstein et al. 1998). In dieser Studie wurde eine mittels Experimental Run Time System (ERTS Vers. 3.27, BeriSoft Cooperation, Frankfurt/M 1994) programmierte Version des „Wort-Farbe-Interferenz“ Tests verwendet: Den Versuchspersonen wurden Farbworte in verschiedenen Schriftfarben (Rot, Gelb, Grün, Blau) präsentiert. Bei der in dieser Studie verwendeten Testversion mussten die Probanden als Antwort farblich gekennzeichnete Tasten drücken. In inkongruenten Bedingungen differieren Wortbedeutung und Wortfarbe: Das Wort „Rot“ kann so z.B. in blauer Schrift dargestellt sein (siehe Abb. 4). Decken sich Wortbedeutung und Wortfarbe, so liegt eine kongruente Bedingung vor. Als dritte neutrale Bedingung wurden im Fall dieser Studie auch noch Zeichen ohne jedwede Bedeutung präsentiert: z.B. ##### dargestellt in grüner Schrift. Die Differenz der Reaktionszeiten zwischen kongruenten und inkongruenten Aufgaben wird nach ihrem Erstbeschreiber J. R. Stroop (Stroop 1935) als „Stroop-Effekt“ bezeichnet. Dieses Phänomen beruht auf der Annahme, dass automatisierte kognitive Abläufe (in diesem Fall das Lesen) nur schwer von weniger automatisierten Prozessen (hier der Farbbenennung) unterdrückt werden können. Bei Versionen des Tests, in denen die Antwort nicht verbal gegeben wird, sondern durch eine motorische Reaktion – wie auch bei der angewendeten Testform – mitgeteilt wird, ist diese Interferenz allerdings weniger stark ausgeprägt. Um richtig und ausreichend schnell zu reagieren, wird eine

hinreichende Inhibition präpotenter Antworten angenommen. Die automatisierte Tendenz des Lesens muss somit aktiv unterdrückt werden um eine andere Reaktion – das Benennen der Farbe – zu ermöglichen (Blumberg et al. 2003). Die Messparameter, welche in die Auswertung miteingingen, waren der „Stroop-Effekt“ der Reaktionszeiten sowie der „Stroop-Error“, errechnet aus der Differenz der Anzahl der Fehler bei inkongruenter und kongruenter Bedingung.



Abb. 4: Stroop-Test

Bei der kongruenten Bedingung gleichen sich Wortbedeutung und Farbe, wohingegen sie sich bei der inkongruenten Bedingung unterscheiden. Dargestellt ist zusätzlich noch die Kontrollbedingung.

Der Wisconsin Card Sorting Test (WCST; siehe Abb. 5) gilt als einer der klassischen frontalen Tests und misst neben dem Vermögen zu Abstraktion und Problemlösung auch die Fertigkeit flexibel zwischen verschiedenen Strategien wechseln zu können. Die Versuchsperson muss unterschiedliche Karten anhand von drei möglichen Kriterien sortieren. Welches Kartenattribut das richtige Zuordnungsmerkmal ist, muss der Proband selbst herausfinden. Bei einem richtigen Spielzug erhält er ein positives, bei falschem ein negatives Feedback. Da das Zuordnungskriterium innerhalb des Testzeitraumes mehrfach wechselt, muss die Testperson auf etwaige negative Rückmeldungen reagieren: Das zuletzt erlernte Schema muss als falsch erkannt und unterdrückt werden und ein neues Umordnungsprinzip erkannt werden. Die verwendete PC-gestützte Version des WCST (Nelson 1976) umfasste mindestens 36 und maximal 48 Testitems. Nach einer ununterbrochenen richtigen Zuordnung von sechs Karten folgte ein Kategoriewechsel. Bei einer fehlerfreien Leistung wurde jedes der drei Sortierungs-Kriterien zweimal durchlaufen und der Test endete somit nach 36 Zügen.

Wie oben beschrieben gilt die Leistung im WCST als Maß für die „kognitive Flexibilität“, allerdings existieren auch Hinweise darauf, dass er auch für das Arbeitsgedächtnis eine gewisse Aussagekraft besitzt. Die Leistung des Arbeitsgedächtnisses scheint mit der Anzahl an Perseverationen im WCST negativ und mit der Kategorienanzahl positiv korreliert zu sein (Gold et al. 1997). Als relevante Parameter gingen die Anzahl der Perseverationen, der Fehler und der abgeschlossenen Kategorien in die Auswertung ein. Auch die Wechselkosten ermittelt aus der ersten korrekten Reaktionszeit minus dem Median der letzten drei korrekten Reaktionszeiten vor dem Wechsel, wurden als Maß kognitiver Flexibilität (Spitzer et al. 2001) in die Datenanalyse übernommen.

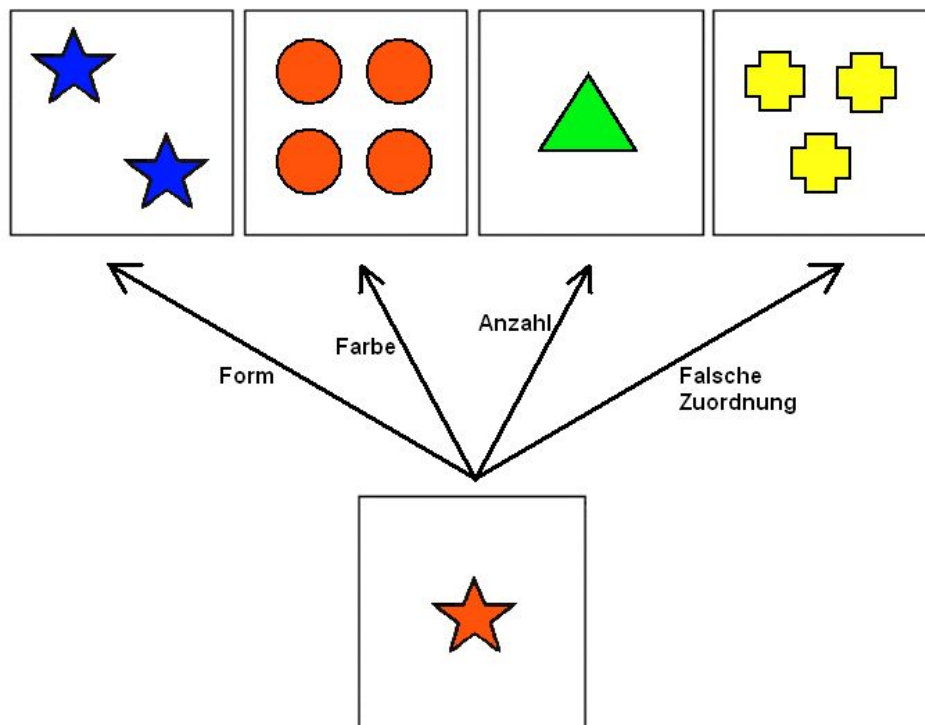


Abb. 5: Wisconsin Card Sorting Test

Die unten dargestellte Karte kann nach den drei abgebildeten Kriterien zugeordnet werden.

2.3 Das fMRT-Experimentaldesign

Das eingesetzte Paradigma (siehe Abb. 6) weist einen parametrischen Aufbau auf und wurde bereits mehrfach an gesunden Probanden validiert (Wolf und Walter 2005; Wolf et al. 2006). Die im MRT-Gerät verwendete Testversion wurde mittels ERTS-Software erstellt.

Während der 2000ms andauernden Stimulusperiode erschienen drei graue Großbuchstaben aus einem ausgewählten Set an Konsonanten (B, C, D, F, G, H, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W, X) auf schwarzem Bildschirmhintergrund. Um die Bildung von leichter zu merkenden Wörtern oder Pseudowörtern (wie z.B. LOK, LOG, SIE, ZIE, DER, TER) zu verhindern wurden für das Stimulusmaterial lediglich Konsonanten verwendet. Auch das Erscheinen der einzelnen Buchstaben wurde hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit ihres Auftretens in der Stimulus- und Wiedergabe-Periode ausbalanciert. Nach 1500ms leuchteten ein, zwei oder alle drei Buchstaben für 500ms weiß auf. Aufgabe der Testperson war es nun, sich die im deutschen Alphabet nachfolgenden Buchstaben der weiß hervorgehobenen Buchstaben zu merken. Für diese Gedächtnisarbeit hatte er in der sogenannten Delay-Phase, während der nur ein Fixationspunkt in der Mitte des Blickfeldes präsentiert wurde, 6000ms Zeit. Der Test erforderte somit nicht nur einfache Einspeicherung und Wiedergabe, sondern zusätzlich noch die Manipulation der dargebotenen Stimuli. Auch die Anforderung an die Probanden konnte anhand der Anzahl aufleuchtender Buchstaben variiert werden. Die Aufgabe induzierte bei einem einzelnen hervorgehobenen Buchstaben nur eine geringe Arbeitsgedächtnislastung (Load-Stufe 1), während zwei (Load-Stufe 2) oder drei Buchstaben (Load-Stufe 3) eine aufwändigere Verarbeitung erforderten. In der 2000ms andauernden Wiedergabeperiode wurde nun ein Kleinbuchstabe dargeboten. Der Proband hatte nun zu überprüfen, ob einer der zuvor gemerkten Buchstaben mit dem präsentierten übereinstimmte. Die Antwort wurde mittels „Ja/Nein“-Tastendruck der rechten Hand registriert und die Reaktions- und Korrektheitsparameter aufgezeichnet. Circa die Hälfte der einzelnen Bedingungen beinhaltete eine Übereinstimmung und war somit mit „Ja“ zu beantworten, die andere Hälfte wies keine Kongruenz zwischen zu merkenden und präsentierten Buchstaben auf. Die Kontrollbedingung ohne Gedächtnisanforderung beinhaltete drei große „X“ in der Stimulusperiode, auf welche immer ein kleines „x“ in der Wiedergabe-Periode folgte. Die Probanden mussten in diesem Fall keine Manipulation nachfolgender Buchstaben vornehmen oder einzelne Buchstaben mit steigender Arbeitsgedächtnislastung einspeichern, sondern stereotyp ein kleines „x“ in der Wiedergabephase immer mit „Ja“ bestätigen.

Mit jedem Probanden bzw. Patienten wurde das Paradigma im Vorfeld der fMRT-Untersuchung intensiv an einem PC außerhalb des Tomographen geübt. Dies

stellte sicher, dass die Aufgabenstellung auch von jeder Testperson richtig verstanden und der Test korrekt durchgeführt wurde.

Das Experiment beinhaltete 84 Einzeldurchgänge, aufgeteilt in drei Blöcke mit jeweils sieben Durchgängen pro Bedingung (Kontrolle, load1, load2, load3). Zwischen den Blöcken war jeweils eine kurze Pause von 1-2 Minuten erlaubt.

Die Versuchsdurchgänge wurden hinsichtlich der jeweiligen Load-Stufen und der Kontrollbedingung pseudorandomisiert präsentiert um Musterbildung und Zufallstreffer zu reduzieren, allerdings folgten nie mehr als zwei Durchgänge desselben Typs aufeinander. Gleichzeitig wurde sichergestellt, dass zwischen den Durchgängen kein „recent-positive“ oder „recent-negative“-Effekt als konfundierende Komponente auftreten konnte (Jonides et al. 1998b).

Es wurden randomisierte Jitter-Zeiten von 1-2 TR (Repetitionszeit) (1-2 TR = 2,4 bis 4,8 sec) zwischen die einzelnen Aufgabenstellungen eingefügt um ein Vorhersehen des Zeitpunktes des Auftretens eines Stimulus durch den Probanden zu verhindern. Somit hatte ein einzelner Durchgang eine Dauer von insgesamt (2 + 6 + 2 + 2,4 bis 4,8 sec) 12,4-14,8 sec, was zu einer Blockdauer von ca. 7 min und einer Gesamtdauer des Experiments von etwa 21 Minuten führte.

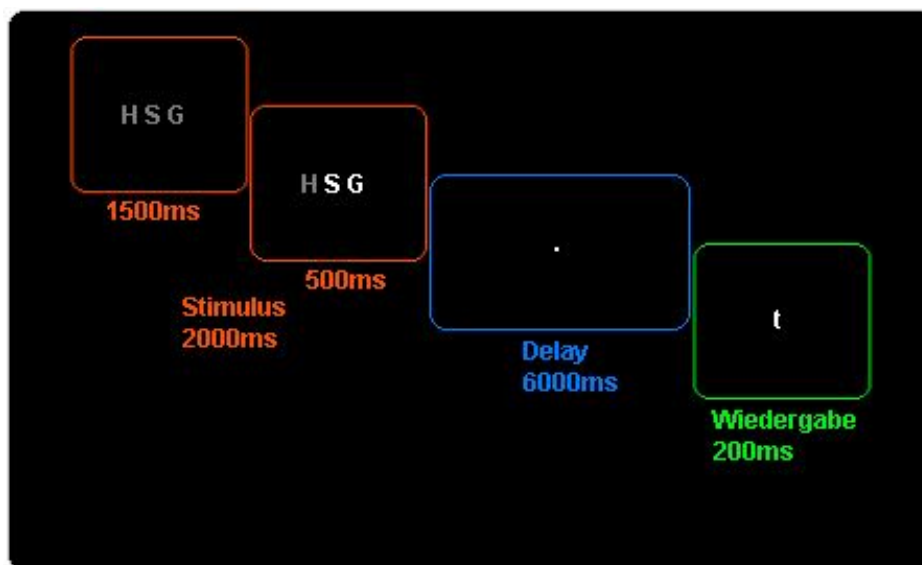


Abb. 6: das fMRT-Experimentaldesign

In der Stimulusphase leuchten zwei der drei dargestellten Buchstaben auf. Der Proband muss sich die auf diese im Alphabet folgenden Buchstaben merken. In der Wiedergabephase muss die Testperson nun mittels Tastendruck bestätigen, ob einer der gemerkten Buchstaben mit dem nun abgebildeten übereinstimmt oder nicht. In diesem Fall wäre eine „Ja“-Antwort richtig gewesen (auf „S“ folgt im Alphabet „t“).

2.4 Methodische Grundlagen der fMRT

2.4.1 fMRT und kognitive Aktivierung

Die entscheidende neurophysiologische Grundlage der fMRT, der so genannte „blood oxygen level dependent“-Effekt (BOLD-Effekt), wurde Anfang der 90er Jahre durch S. Ogawa (Ogawa et al. 1990) aufgezeigt. Oxygeniertes Blut ähnelt in seinen magnetischen Eigenschaften sehr stark normalem Hirngewebe, da die magnetischen Charakteristika des Eisens durch den im Hämoglobin gebundenen Sauerstoff abgemindert werden. Desoxygeniertes Blut ist nicht mit Sauerstoff beladen und zeigt somit deutlich stärkere magnetische Eigenschaften, wodurch es Inhomogenitäten im lokalen Magnetfeld verursacht. Dieses Phänomen ermöglicht es, sauerstoffbeladenes Hämoglobin von nicht beladenem zu differenzieren und somit den zerebralen Blutfluss semiquantitativ zu bestimmen. Durch Untersuchungen an Affen konnte die Arbeitsgruppe um N. Logothetis Hinweise darauf liefern, dass das BOLD-Signal am ehesten als Maß für Input und intrakortikale Informationsverarbeitung im Sinne einer synaptischen Aktivität im jeweiligen Hirnareal dienen kann und nicht lediglich lokale Aktionspotentiale widerspiegelt (Logothetis et al. 2001).

Eine weitere Voraussetzung zur Darstellung neuronaler Aktivität mittels fMRT ist die sogenannte neurovaskuläre Kopplung. Dieses Phänomen ist neurophysiologisch bislang zwar nicht in allen Aspekten geklärt, besagt allerdings, dass eine gesteigerte Aktivität von Nervenzellen eine verstärkte Durchblutung der betroffenen Areale zur Folge hat. Die fMRT versucht mittels induzierter Stimuli bzw. Aufgaben bestimmte Veränderungen im Gehirn hervorzurufen, um diese schließlich wieder registrieren zu können. Spezifische Aufgaben führen bei ihrer Bearbeitung zu einer gesteigerten neuronalen Aktivität in den zuständigen Hirnarealen. Dies führt wiederum zu einer verstärkten Metabolisierungsrate mit Anstieg des Sauerstoffverbrauchs. Durch diese vermehrte Auslastung wird der Anteil des oxygenierten Hämoglobins im venösen Blut vermindert, so dass autoregulatorische Prozesse reaktiv eine Aufweitung der Arteriolen verursachen, um der gesteigerten Sauerstoffnachfrage mit vermehrtem Angebot durch einen erhöhten regionalen cerebralen Blutfluss (rCBF) begegnen zu können: Es wird mehr Sauerstoff herantransportiert als durch die gesteigerte Aktivität verbraucht werden kann. In Folge verschiebt sich in den Venolen das Verhältnis von oxygeniertem und desoxygeniertem Blut wieder zugunsten des mit Sauerstoff

beladenen Hämoglobins. Der Anteil des Blutes, welcher Magnetfeldinhomogenitäten verursacht (das Desoxyhämoglobin), nimmt somit ab. Dies bewirkt eine Verstärkung der Signalintensität in T2*-gewichteten MRT-Aufnahmen.

Eine weitere bedeutsame Eigenschaft des BOLD-Signals ist der charakteristische zeitliche Verlauf. Die metabolische Reaktion der Nervenzellen auf die gesteigerte Aktivität erfolgt zwar annähernd unmittelbar, die überschießende Kompensation des Sauerstoffverbrauchs ist jedoch im Bezug zur eigentlichen neuronalen Aktivierung um etwa vier bis fünf Sekunden versetzt. Anschließend fällt das Signal wieder rasch ab, gefolgt von einem „undershoot“, um dann nach ca. 25 Sekunden wieder die Ausgangslage zu erreichen (siehe Abb. 7). Dieser spezifische Signalverlauf, welcher auch als „hemodynamic response function“ (HRF, hämodynamische Antwortfunktion) bezeichnet wird, dient als Prädiktor des MRT-Signals innerhalb einer MRT-Zeitserie. Gleichzeitig ergibt sich durch die HRF allerdings auch eine Einschränkung der zeitlichen Auflösung bei fMRT-Messungen. Zudem ist es essentiell, dass bei ereigniskorrelierten Messungen Stimulusphase und Wiedergabephase an die einzelnen Zeitabschnitte der HRF angepasst sind und Pausen zwischen den einzelnen Aufgaben einen Einfluss des „undershoot“ auf anschließende Messungen ausschließen.

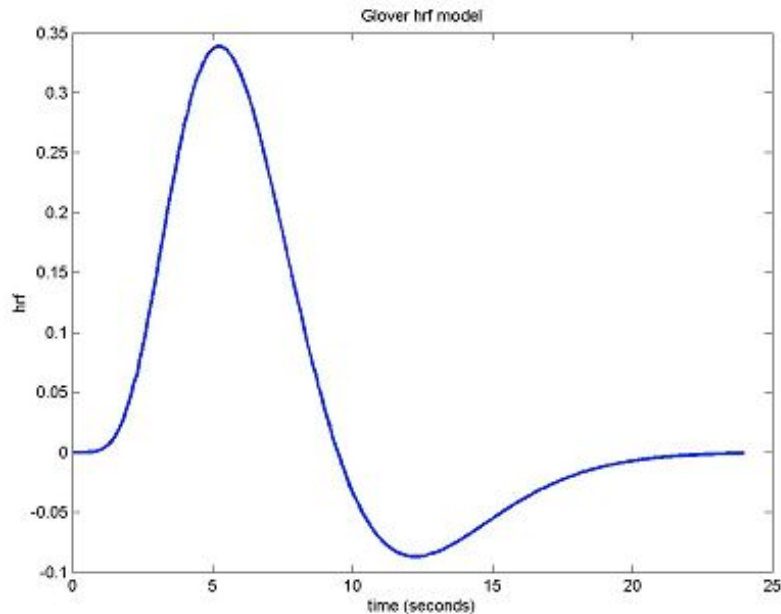


Abb. 7: Hämodynamische Antwortfunktion (HRF)

Zeitlicher Verlauf des BOLD-Signals mit Maximum nach ca. 5 sec anschließend „undershoot“ und Rückkehr zur Ausgangslage.
(Darstellung übernommen aus Worsley 2008)

Mit der Anwendung von Echo-Planar-Imaging (EPI) Sequenzen können Messzeiten für einzelne Schichten unter 100 ms erreicht werden, was Aufnahmen des gesamten Gehirns innerhalb weniger Sekunden ermöglicht (Stehling et al. 1991). Die zeitliche Auflösung ist dadurch nur durch Eigenschaften der HRF begrenzt. Die räumliche Auflösung umfasst einen Bereich von 0,5 bis 3 mm.

Allerdings unterliegt die fMRT noch anderen Limitationen: Die Signal-Differenzen zwischen aktivierten und nicht-aktivierten Arealen liegen bei Verwendung eines Magnetresonanztomographen mit 1,5 Tesla Feldstärke in einem Bereich zwischen 3% und 5% und sind somit nicht unmittelbar vom Hintergrundrauschen abzugrenzen. Zwar lassen sich die Unterschiede durch leistungsfähigere Geräte verstärken, doch auch bei 3 Tesla ist es nicht immer möglich subtile Aktivierungsunterschiede bei der Durchführung komplexer kognitiver Operationen mittels einer einzigen Messung aufzuzeigen. Daher können nur durch mehrfache Messwiederholung mit anschließender Mittelung der Daten robuste und reliable Messwerte erreicht werden.

Eine weitere Grundlage, auf welcher die Interpretation von fMRT-Daten und viele Versuchsanordnungen beruhen, ist das Prinzip der „kognitiven Subtraktion“ (Posner et al. 1988). Hierdurch soll es möglich sein den Anteil einer Aufgabenkomponente an der Aktivierung durch einfache Subtraktion der Aktivitäten zweier

Aufgaben zu ermitteln, welche sich nur in dieser spezifischen Komponente unterscheiden. Das ausschließliche Merken mehrerer Buchstaben ist als alleinige Aufgabe zum Beispiel nicht möglich, da die Schriftzeichen erst gelesen werden müssen. Um nun die spezifische kognitive Aktivität, welche durch den Merkvorgang hervorgerufen wird, zu ermitteln, werden zwei Aufgaben erstellt. Bei Aufgabe A soll der Proband die Buchstaben lesen und sich ebenfalls merken. Bei Aufgabe B soll nur gelesen werden. Nun werden die beiden Aktivierungsmuster voneinander subtrahiert um so das Aktivierungsmuster der Komponente „Merken“ zu erhalten ($[\text{Lesen} + \text{Merken}]_{\text{Aufgabe A}} - [\text{Lesen}]_{\text{Aufgabe B}} = [\text{Merken}]$).

Das Prinzip der „kognitiven Subtraktion“ beruht wesentlich auf der theoretischen Annahme, dass die Ausführung kognitiver Prozesse in ihrer grundlegenden Struktur linear bzw. streng additiv erfolgt und zwischen den einzelnen Bestandteilen einer Aufgabe keine Beeinflussung stattfindet, außerdem muss auch die Beziehung der tatsächlichen neuronalen Aktivität zur hämodynamischen Reaktion einem linearen Muster folgen. Indessen scheinen diese Voraussetzungen nicht immer vollständig zuzutreffen (Boynton et al. 1996; Vazquez und Noll 1998), weshalb auf diese Weise erhaltene Ergebnisse immer unter Berücksichtigung dieser theoretischen Grundannahmen interpretiert werden müssen.

2.4.2 Die ereigniskorrelierte fMRT

Die ereigniskorrelierte fMRT („event related“ fMRT, er-fMRT) war bzw. ist eine der entscheidenden Weiterentwicklungen in der funktionell bildgebenden kognitiven Neurowissenschaft (Josephs et al. 1997; Josephs und Henson 1999; D'Esposito et al. 1999b). Einzelne durch Stimuli induzierte Ereignisse können über eine Schätzung der hämodynamischen Antwort analysiert und über die Zeit gemittelt werden. Im Vergleich zum Blockdesign bietet die er-fMRT mehrere methodische Vorteile. So ist beim ereigniskorrelierten Design das zeitliche Auftreten eines Stimulus nicht festgelegt. Desweiteren kann über eine randomisierte Darbietung der unterschiedlichen Stimuli eine antizipatorische Beeinflussung der Reaktion verhindert werden. Dadurch wird jede Aufgabe statistisch unabhängig von den vorangehenden und ein Vorhersehen des nächsten Stimulus verhindert (Habel und Fink 2007). Die Antwort des Probanden wird dadurch weniger von seiner Aufmerksamkeit, seiner Strategie oder auch der systematischen Reihenfolge der

Aufgaben beeinflusst und es ist möglich die spezifischen Durchgänge z.B. abhängig von Reaktionszeiten oder Korrektheit zu mitteln. So kann z.B. gewählt werden, ob nur korrekt beantwortete Einzelaufgaben der weiteren Auswertung zugeführt werden sollen. Des Weiteren führt das ereigniskorrelierte Design zu einer Verfeinerung des zeitlichen Auflösungsvermögens. Ein zusätzlicher entscheidender Vorteil der er-fMRT liegt in der Möglichkeit Subprozesse einer mentalen Operation getrennt voneinander analysieren zu können. Eine genaue Analyse spezifischer Zeiträume innerhalb eines Experimentverlaufs kann durchgeführt werden, wodurch die zeitliche Sequenz von Einspeicherung, Aufrechterhaltung, Manipulation und Wiedergabe aufgetrennt werden kann (Wolf und Walter 2005).

Die statistische Aussagekraft ereigniskorrelierter Experimentaldesigns wird neben der Stimulusrandomisierung auch noch durch alternierende zeitliche Stimulusintervalle erhöht. Beim sogenannten „Jittern“ wird die Dauer des Präsentationsintervalls innerhalb vorher festgelegter Grenzen variiert, es werden sogenannte Jitter-Zeiten eingefügt. Dadurch ist es dem Probanden nicht möglich das zeitliche Auftreten eines Stimulus vorherzusagen und ein besseres Abschätzen der HRF und eine genauere Modellierung für das statistische Design kann erreicht werden (Dale und Buckner 1997; Friston et al. 1999).

2.5 Erhebung der fMRT-Daten

Zur Gewinnung der funktionellen Daten wurde ein 3 Tesla Magnetom ALLEGRA (Siemens, Erlangen, Deutschland) mit einer Standard-Radiofrequenzspule für die Signaldetektion verwendet. Um ein vollständiges Verstehen der Aufgabenregeln bei allen Probanden zu erreichen, absolvierte jede Testperson vor der eigentlichen Untersuchung im fMRT ein intensives Training an einem Computer außerhalb des Tomographen.

Im Scanner wurden die Probanden auf dem Rücken gelagert. Mittels Kopfhörer sollten sowohl störende MRT-Geräusche reduziert, als auch unerwünschte Kopfbewegungen minimiert werden. Über eine LCD-Videobrille (Resonance Technologies, Northridge, CA, USA), welche durch auswechselbare Linsen eine individuelle Anpassung an eventuelle Fehlsichtigkeit ermöglichte, wurde die Aufgabe den Probanden dargeboten. Um einen synchronen Ablauf von Paradigma

und MRT-Aufnahme zu erreichen, wurde der Ablauf der Präsentation per ERTS-Software an das MRT-Triggersignal angepasst. Mit dem Scanner wurden T_2^* -gewichtete EPIs in axialer Orientierung mit einer Schichtenführung parallel zu einer imaginären Linie zwischen Commissura anterior und Commissura posterior (AC-PC) gefahren, dabei kamen folgende Messparameter zur Anwendung: Repetitionszeit $TR=2400ms$, Echozeit $TE=35ms$, „field of view“ $FOV=192mm$, 28 Schichten mit einer Schichtdicke von 4mm und einer Schichtlücke von 1mm, 64×64 Pixel.

Alle Aufgabenblöcke lieferten je 164 Aufnahmevolumina, von denen immer die ersten acht von der Auswertung ausgeschlossen wurden. Dieses Vorgehen berücksichtigte Äquilibrationseffekte des Magneten sowie Anpassungsvorgänge der Probanden an die Umgebung zu Beginn des Aufnahmevorgangs. Auch die letzten vier Aufnahmen jeden Blockes wurden entfernt, da hier lediglich die zerebrale Aktivität bei der Betrachtung eines pulsierenden Fadenkreuzes dargestellt war. Somit standen für die Auswertung 152 Aufnahmevolumina pro Block zur Verfügung.

Da mehrere funktionell bildgebende Studien aufzeigen konnten, dass zwischen richtig und falsch beantworteten Aufgaben Aktivierungsunterschiede bestehen (Brewer et al. 1998; Wagner et al. 1998; Walter et al. 2007b), wurden in die Auswertung nur korrekt beantwortete Trials mit einbezogen.

2.6 Erhebung der strukturellen MRT-Daten

Das Augenmerk dieser Studie lag darauf Unterschiede in der Aktivierung bestimmter Gehirnregionen zu untersuchen. Um sicherzustellen, dass diese Unterschiede nicht durch strukturelle Veränderungen wie z.B. kortikale Atrophie verursacht sein konnten, wurden zusätzlich zu den funktionellen Daten eventuell vorliegende regionale volumetrische Differenzen mit Hilfe der „Voxel-basierten-Morphometrie“ (VBM) (Ashburner und Friston 2000; Good et al. 2001 und 2002) registriert. Die Zusammenschau von sowohl funktionellen als auch morphologischen Daten ermöglicht Folgerungen zum Einfluss volumetrischer Abwandlungen auf funktionelle Veränderungen (Kochunov et al. 2003). Analog zur Erhebung der funktionellen Daten wurde ein 3 Tesla ALLEGRA Magnetresonanztomograph (Siemens, Erlangen, Deutschland) verwendet,

allerdings mit unterschiedlichen Messparametern für T1-gewichtete Aufnahmen: TR=2080ms, TE=3,93ms, Inversionszeit TI=1100ms, FOV=256mm, axiale Schichtung, 256 Schichten, Schichtdicke=1mm, Voxelgröße 1,0 x 1,0 x 1,0 mm³.

2.7 Datenauswertung

2.7.1 Verhaltensdaten

2.7.1.1 Neuropsychologische Tests

Die aus den unterschiedlichen Tests (siehe Abschnitt 2.2) gewonnenen Messwerte wurden erst mit Hilfe des Computerprogrammes Excel (Microsoft Excel, Microsoft, Redmond, Washington, USA) zusammengefasst und geordnet. Anschließend erfolgte die statistische Datenanalyse durch das Programm Statistica (Statistica 6.1, Statsoft, Tulsa, Oklahoma, USA). Alter und Geschlecht wurden als Kovariaten miteinbezogen und eine einseitige Kovarianzanalyse (ANCOVA) zwischen der Gruppe der Kontrollprobanden und der Gruppe der HD-Patienten wurde durchgeführt. Für alle Vergleiche wurde ein a priori Signifikanzniveau von $p < 0,05$ gewählt.

2.7.1.2 fMRT-Verhaltensdaten

Als verhaltensbezogene Messwerte des fMRT-Experiments wurden der prozentuale Anteil an korrekten Antworten und die Reaktionszeiten der korrekt beantworteten Aufgaben registriert. Unterschiede von Reaktionszeit und Fehlerquote zwischen den einzelnen Load-Stufen (Kontrolle und load 1-3) und den beiden Gruppen (gesunde Kontrollen versus HD-Patienten) wurden mittels einer Varianzanalyse mit Messwiederholung (ANOVA) untersucht, gefolgt von Scheffés-Test post-hoc. Des Weiteren kamen geplante t-Tests zum Vergleich beider Gruppen hinsichtlich der Reaktionszeiten und Fehlerquoten in den einzelnen Load-Stufen zum Einsatz. Für alle Vergleiche wurde ein a priori Signifikanzniveau von $p < 0,05$ gewählt.

2.7.2 Funktionelle MRT-Daten

2.7.2.1 Verwendete Programme

Zur Analyse der funktionellen MRT-Daten diente das Computerprogramm MATLAB 7.0 (Matrix Laboratory, MathWorks, Natick, Massachusetts, USA) mit dem Software-Paket „Statistical Parametric Mapping“ (SPM2, Wellcome Department of Imaging Neuroscience 2007). Die mathematischen Grundlagen hierfür liegen im allgemeinen linearen Modell (ALM) (Friston et al. 1995a; 1995b) und der Gauß-Feld-Theorie begründet.

2.7.2.2 Vorverarbeitung der Rohdaten

Um die fMRT-Rohdaten auf einem generalisierbaren Zwischengruppenniveau analysieren zu können, wurden diese zunächst einer einheitlichen Vorverarbeitungsprozedur unterzogen.

EPI-Sequenzen liegen keine zeitlich einheitlichen Volumenmessungen zugrunde, sondern einzelne Schichtaufnahmen, welche zu unterschiedlichen Zeitpunkten durchgeführt werden. Dies bedeutet, dass zwei Schichten eines Volumens in ihrem Aufnahmezeitpunkt eine zeitliche Verzögerung aufweisen können. Durch das sogenannte „slice timing“ wird nun versucht diese Zeitdifferenzen auszugleichen und alle Schichten in einem einheitlichen Zeitpunkt zu bündeln. Es findet somit eine zeitliche Korrektur der registrierten Daten und eine Anpassung der Grauwerte statt. Dadurch zeigt jedes Volume nun die Grauwerte, welche bei einer gleichzeitigen Aufnahme aller Schichten erreicht worden wären (Friston et al. 1995a; 1995b).

Um eine einheitliche Orientierung zu erreichen wurde eine probandenspezifische AC-PC-Linie (Commissura-anterior-posterior-Linie) in die Daten eingefügt. Als Nullpunkt im dreidimensionalen Raum ($x=0$; $y=0$; $z=0$) wurde die anatomische Lage der Commissura anterior festgelegt. Punkte mit positivem x-Werten sind rechts, Punkte mit positiven y-Werten vor und Punkte mit positiven z-Werten sind über dem Nullpunkt zu lokalisieren.

Schon geringe Bewegungsartefakte können Aktivierungen vortäuschen. Allerdings ist eine komplette Fixierung der Studienteilnehmer nicht realisierbar, somit sind sowohl Gleitbewegungen des Kopfes in x, y und z Richtung als auch Rotationen um die drei Achsen möglich. Die Voxelgröße bei fMRT-Messungen liegt im mm^3 -

Bereich. Eine Verschiebung des Kopfes um nur wenige Millimeter führt also schon dazu, dass eine Aktivierung am gleichen Ort möglicherweise an einem anderen Voxel registriert wird. In der Vorverarbeitung der Daten findet deshalb eine Bewegungskorrektur statt. Beim „Realignment“ werden nun für jedes Volume sechs Parameter für eine Starrkörpertransformation („rigid body transformation“, eine Untereinheit der affinen Transformationen) bestimmt (Friston 2003). Das Schnittbild kann nun auf Grundlage dieser Parameter verschoben und gedreht werden (siehe Abb. 8). Mittels Interpolation findet infolgedessen eine räumliche Neuausrichtung statt, wodurch die Abstandsdifferenzen zwischen Referenzvolumen und den einzelnen Volumina minimiert und die Daten zur Deckung gebracht werden. Indessen gibt es derzeit keinen wissenschaftlichen Konsens darüber, innerhalb welcher Grenzen Bewegungsartefakte toleriert werden dürfen, und wann ein funktioneller Datensatz als artefaktbedingt von der weiteren funktionellen Auswertung ausgeschlossen werden muss. Toleriert wurden bislang beispielsweise Bewegungsausmaße von bis zu 2 mm Translation und $2,5^\circ$ Rotation (Thiruvady et al. 2007, Sheridan et al. 2007). Nach dem Realignment kann der graphische Output der Korrektur visuell überprüft und größere Abweichungen („spikes“) in den fMRT Daten ausgeschlossen werden. Zudem können in der Designmatrix der Einzelsubjekte (s.u.) die individuellen Bewegungsparameter als zusätzliche Regressoren eingeführt werden, um bei der Schätzung des Modells möglichen Bewegungseinflüssen gerecht zu werden.

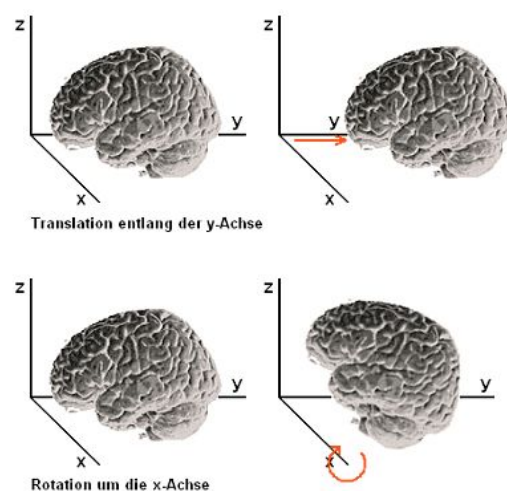


Abb. 8: Starrkörpertransformation („rigid body transformation“)

Durch die Transformation eines starren Körpers können Translationen und Rotationen durchgeführt werden. Stauchung, Streckung und Scherung, welche auch zu den affinen Transformationen gehören, sind durch sie nicht möglich.

Da individuelle Strukturunterschiede des Gehirns eine direkte Vergleichbarkeit verhindern muss noch eine räumliche Normalisierung durchgeführt werden. Es wird versucht, die einzelnen Daten jeder Versuchsperson möglichst deckungsgleich auf ein Referenzgehirn auszurichten. Hierzu diente das SPM2 EPI standard-template (Montreal Neurological Institute, Evans et al. 1993) mit einer Voxelgröße von $3 \times 3 \times 3 \text{ mm}^3$.

Am Schluss der Vorverarbeitung steht die Glättung oder das „Smoothing“. In diesem Arbeitsschritt wird eine Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses angestrebt, um so echte Aktivierungen leichter von Artefakten abgrenzen zu können. Gleichzeitig werden die Daten einem interindividuellen Vergleich besser zugänglich und entsprechen mehr dem Gauß-Feld-Modell. Die Grauwerte jedes Voxels werden in Abhängigkeit von den umgebenden Voxeln neu berechnet. Jedem Voxel wird das gewichtete Mittel der Grauwerte seiner Nachbarn zugeordnet. Der Einfluss der Umgebung wird durch eine Filtermaske definiert. Hierfür wurde ein Gauß'scher Kernel mit 9mm „full width at half maximum“ (FWHM) eingesetzt (Friston et al. 1995a; 1995b), woraus die Anzahl der benachbarten Voxel, welche in die Berechnung miteinfließen, resultiert. Je größer die Halbwertsbreite gewählt wird, desto mehr Umgebungsvoxel werden miteinbezogen und um so stärker das Bild geglättet wird, desto weniger werden Aktivierungsunterschiede kleinerer Strukturen berücksichtigt.

2.7.2.3 Statistische Grundlagen

Die statistische Auswertung erfolgte auf Grundlage des ALM (Friston et al. 1995a; 1995b). Zur Schätzung der hämodynamischen Antwort wurde die kanonische HRF („canonical-hrf“) verwendet. Hierbei wird vorausgesetzt, dass eine abhängige Variable bei einem linearen Zusammenhang mittels mehrerer unabhängiger Variablen und einem Fehlerterm vorausgesagt werden kann. Für jedes einzelne Voxel jeden Volumens wird eine Modellgleichung aufgestellt:

$$Y_i = X_{1i}\beta_{1i} + X_{2i}\beta_{2i} + X_{3i}\beta_{3i} + \dots X_{ni}\beta_{ni} + \varepsilon_i$$

Y_i = abhängige Variable des Voxels i (z.B. Grauwert bzw. Blutfluss)

X_{ni} = unabhängige Variable n des Voxels i (z.B. Aufgabenbedingung,

globaler zerebraler Blutfluss,...)

β_{ni} = Einflussfaktor der spezifischen Variable n bei Voxel i

ε = Fehlerterm

Die oben dargestellte Grundgleichung kann auch in eine Matrixform dargestellt werden:

$$y = xb + e$$

Dabei stellt x eine Matrix dar, welche die einzelnen unabhängigen Variablen wie z.B. die Aufgabenbedingung und diverse Störgrößen enthält. x wird als „Designmatrix“ bezeichnet, da es die unabhängigen Variablen betreffend alle Informationen des Experimentaldesigns in sich vereint. In den Spalten der Matrix sind die verschiedenen Regressoren bzw. unabhängigen Variablen dargestellt, die Zeilen zeigen, welcher Regressor die jeweilige Beobachtungseinheit wie beeinflusst. Der mittels ALM bestimmte Wert y und der reale Wert y' stimmen nicht genau überein. Bei Subtraktion ergibt sich ein sogenannter Schätzfehler. Die Regressionsparameter bzw. die Einflussfaktoren (β -Parameter) werden durch das Modell dann so geschätzt, dass das „Kleinst-Quadrate-Kriterium“ erfüllt wird. Das heißt, dass die Summe der quadrierten Schätzfehler minimiert wird und die Modellgleichung der Realität somit am nächsten kommt.

Es wird daher jedem Regressor ein β -Parameter bestimmter Größe zugeschrieben, welcher dem Einfluss der Variablen auf den Grauwert des jeweiligen Voxels entspricht. Somit kann getestet werden, ob das Signal in einem Voxel durch die Aufgabenanforderungen beeinflusst wird oder nicht. Durch unterschiedliche Wichtung der Parameter X_n mit „1“ bzw. „-1“ (und „0“ für Parameter, welche nicht von Interesse sind) können Aktivierungskontraste für eine oder mehr Variablen errechnet werden. Für jedes Voxel wird so ein t-verteilter Wert erstellt. Die Hypothese, dass das BOLD-Signal an einer Stelle systematisch von der interessierenden Bedingung abhängt, wird dann anhand eines definierten Fehlers 1. Art für jedes Voxel abgelehnt oder beibehalten. Nach Auswertung der Daten ergibt sich so für jeden Kontrast ein t-Wert pro Voxel eines EPI-Bildes (Wohlschläger et al. 2007).

2.7.2.4 1st-Level-Analyse (Einzelsubjektanalysen)

Die 1st-Level-Analyse beinhaltete eine individuelle Auswertung jedes Datensatzes bzw. jedes Probanden. In die Auswertung wurden nur korrekt beantwortete Trials miteinbezogen. Die inkorrekten wurden über die Kontrollbedingung und alle Load-Stufen hinweg zusammengefasst und als gesonderter Regressor in die Einzelsubjekt-designmatrix einbezogen.

Der Schwerpunkt der funktionellen Analysen lag auf der Delay-Phase, da vor allem in diesem Zeitabschnitt die interessierenden Aufrechterhaltungs- und Manipulationsprozesse erfolgen sollen (Wolf und Walter 2005). Für Stimulus- und Wiedergabe-Phase wurde jeweils unabhängig von der Load-Stufe nur ein Regressor modelliert. So ergab sich eine minimale Korrelation zwischen diesen beiden Phasen und relevanten Loadeffekten im Delay. Um differenzielle Loadeffekte in der Delayphase beleuchten zu können, wurden vier unterschiedliche Regressoren gemäß der Load-Stufe bzw. Kontrolle formuliert. Somit wurden insgesamt sieben Regressoren (Stimulus, Delay-load1-3, Delay-Kontrolle, Wiedergabeperiode, inkorrekte Trials) definiert, welche durch jeweils eine Spalte in der Designmatrix repräsentiert waren.

Zusätzlich wurde das Modell durch den Einsatz von einem Hochpassfilter und einem Tiefpassfilter erweitert, welche Frequenzschwankungen im Verlauf der fMRT-Aufnahmen neutralisieren sollten, indem sie Frequenzen über $\frac{1}{4}$ Hz und unter $\frac{1}{137}$ Hz entfernten. Die durch diese Kontraste erhaltenen Bilder wurden in ein „fixed-effects model“ für jeden Probanden implementiert. Für jede Testperson wurden regional spezifische „main effects of load“ (load 1-3 > Kontrolle) für die Delay-Phase jeder Bedingung errechnet. Durch Gewichtung von zwei unterschiedlichen Regressoren mit „1“ bzw. „-1“ konnten Aktivierungskontraste zwischen zwei oder mehreren Bedingungen errechnet werden. Mit dem Ergebnis dieser Kalkulationen, einem t-verteiltern Wert, ließ sich überprüfen, ob das BOLD-Signal in einer spezifischen Hirnregion von der interessierenden unabhängigen Variable abhängt. Mittels eines a priori festgelegten Signifikanzniveaus ($p < 0,001$, unkorrigiert für multiple Vergleiche) wurde dann für jeden einzelnen Voxel entschieden, ob die Nullhypothese oder die Alternativhypothese anzunehmen war.

2.7.2.5 2nd Level-Analyse (Gruppenvergleiche)

Zusätzlich zu Einzelsubjektanalysen wurde eine „random effects“-Analyse auf Gruppenniveau durchgeführt. Dabei wird der Gruppeneffekt aus den gewichteten Effekten der Versuchspersonen ermittelt, um die Ergebnisse auf die Gesamtpopulation generalisieren zu können (Holmes und Friston 1998). Durch diese Methode wird gewährleistet, dass der Gruppeneffekt nicht durch sehr hohe bzw. sehr niedrige individuelle Werte – sogenannte Ausreißer – entsteht. Unterschiede in der Aktivierung während der Delay-Phase zwischen gesunden Kontrollen und HD-Patienten wurden durch eine Covarianzanalyse (ANCOVA), in die die jeweiligen individuellen Kontraste aus den vier Bedingungen (load 1-3, Kontrolle) einfließen, beurteilt. Um eine weitere Trennung der hämodynamischen Antwortsignale der einzelnen Ereignisse zu garantieren wurde eine non-sphericity-Korrektur für alle Analysen vorgenommen.

Aufgrund des signifikanten Altersunterschiedes der beiden Gruppen (Kontrollen: $36,3 \pm 11,4$ Jahre gegenüber Patienten: $48,4 \pm 10,4$ Jahre) wurde das Alter als Störvariable in das 2nd level Modell integriert.

Es wurden sowohl Vergleiche innerhalb der einzelnen Gruppen (Gesunde Kontrollen und HD-Patienten), als auch Vergleiche zwischen den beiden Gruppen durchgeführt. Die Einzelgruppenvergleiche („within-group comparisons“) beinhalteten einen Vergleich der Gehirnaktivität bei Einspeicherung und Manipulation während der Kontrollaufgabe mit der Aktivität während der verschiedenen Gedächtnisbelastungsstufen:

$[\text{Load-Stufe } n]_{\text{Gruppe}} > [\text{Kontrolle}]_{\text{Gruppe}}$ bzw. $[\text{Load-Stufen } 1-3]_{\text{Gruppe}} > [\text{Kontrolle}]_{\text{Gruppe}}$ (Load-Haupteffekt).

Für die Zwischengruppenvergleiche („between-group comparisons“) wurden die folgenden Kontraste errechnet:

1. Gruppenhaupteffekt:

$$[\text{Load-Stufen} - \text{Kontrolle}]_{\text{Kontrollprobanden}} > [\text{Load-Stufen} - \text{Kontrolle}]_{\text{Patienten}}$$

2. Gruppen-Load-Stufen-Interaktion:

$$[\text{Load-Stufe}_{n+1} - \text{Load-Stufe}_n]_{\text{Kontrollprobanden}} > [\text{Load-Stufe}_{n+1} - \text{Load-Stufe}_n]_{\text{Patienten}}$$

und umgekehrt.

Zur weiteren Charakterisierung des relativen Signal-Verlaufs mit zunehmender Schwierigkeits- bzw. Load-Stufe im fMRT wurden für jeden Probanden und jede

Load-Stufe zur Kontrollbedingung weitere Parameter ermittelt, die den prozentualen MR-Signalunterschied für eine bestimmte Gehirnregion abbildeten. Hierfür wurden die gemittelten β -Parameter aus denjenigen präfrontalen und subkortikalen Regionen extrahiert, welche aus den Zwischengruppenvergleichen hervorgingen.

Sowohl für den Gruppenhaupteffect als auch für die Gruppen-Load-Stufen-Interaktion wurde a priori ein Signifikanzniveau von $p < 0,001$ unkorrigiert für multiple Vergleiche auf Voxel-Ebene und $p < 0,05$ korrigiert auf Cluster-Ebene ausgewählt. Die Notwendigkeit dieser Korrektur liegt in der Signifikanztestung jedes einzelnen Voxels begründet, wodurch jeder Voxel mit einer individuellen Irrtumswahrscheinlichkeit behaftet ist. Bei einer Beurteilung des ganzen Volumens auf Basis der einzelnen Voxel kommt es dadurch zur Alpha-Fehler-Akkumulation. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,001 verursacht somit bei jedem tausendsten Voxel eine falsche Entscheidung, wobei jedes Volumen aus mehreren Tausend Voxeln besteht. Die Korrektur dieser Fehlerquelle erfolgte auf der Grundlage der Theorie der Gauß-Felder.

Alle anatomischen Gebiete und Bezeichnungen sind den Atlanten von Talairach und Tournoux (Talairach und Tournoux 1988), und Duvernoy (Duvernoy 1999) entnommen. Die Angabe der Koordinaten bezieht sich auf die Maxima in den jeweiligen Clustern.

Zusätzlich wurden noch orientierende Analysen zur Korrelation von weiteren klinischen Parametern mit der neuronalen Aktivierung durchgeführt. Die Länge der CAG-Repeats, die Zeitdauer motorischer Symptome und die Subscores der UHDRS konnten mittels einer Spearman-Korrelationsanalyse in Beziehung gesetzt werden zu den gewonnenen Mitteleffektparametern der am signifikantesten aktivierten Voxel in den präfrontalen und subkortikalen Regionen von Interesse aus den Zwischengruppenvergleichen. Hier wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ angenommen.

2.7.3 Analyse der volumetrischen MRT-Daten

Die Analyse der volumetrischen Daten erfolgte analog zur funktionellen Auswertung mit MATLAB 7.0 und SPM2. Zusätzlich kam eine Erweiterung für SPM2: die VBM-Tools von C. Gaser (Gaser 2007) zur Anwendung. Die strukturellen T1-gewichteten Aufnahmen wurden gemäß den optimierten VBM-Methoden analysiert, welche im Detail bei (Good et al. 2001) und (Ashburner et al. 2000) beschrieben sind. Die VBM dient als automatisierte untersucherunabhängige Methode, um zwischen einzelnen Probandengruppen Strukturunterschiede in der zerebralen Morphologie feststellen zu können. Sie wird nach folgenden methodischen Prinzipien durchgeführt: Um die interindividuellen Abweichungen auszugleichen und so einen Vergleich erst zu ermöglichen, werden die einzelnen Bilddaten auf ein „Standardgehirn“ oder „Normalgehirn“ übertragen, was als Normalisierung bezeichnet wird. Jeder Voxel wird nun auf die Wahrscheinlichkeit hin überprüft, graue Substanz, weiße Substanz oder Liquor cerebrospinalis darzustellen, und daraufhin einem der drei genannten Bestandteile zugeschrieben. Durch einen weiteren Arbeitsschritt, die sogenannte Modulation, werden die durch die Normalisierung verloren gegangenen Volumeninformationen wieder in die Daten integriert. Beim nachfolgenden „Smoothing“ oder Glätten werden mithilfe eines Gauß'schen Kernels (in diesem Fall: 8 mm FWHM) durchschnittliche Dichtewerte für einen Voxel aus den Dichtewerten seiner Umgebung bestimmt.

Die modulierten Daten wurden zur Analyse von Gruppenunterschieden in der grauen Substanz herangezogen. Mittels Covarianzanalyse konnten die Gebiete, in welchen die HD-Patienten eine Reduktion der grauen Substanz gegenüber den gesunden Kontrollprobanden zeigten ermittelt werden. Sowohl Alter als auch das Gesamtvolumen der grauen Substanz wurden als Kovariaten in die Analysen miteinbezogen. Das Signifikanzniveau betrug $p < 0,001$ (korrigiert für multiple Vergleiche). Anatomische Benennungen erfolgten wie bei der funktionellen Analyse nach den Atlanten von Talairach und Tournoux (Talairach und Tournoux 1988) und Duvernoy (Duvernoy 1999). Die Koordinaten beziehen sich auf die jeweiligen Voxel mit maximalem t-Wert innerhalb eines Clusters.

3 Ergebnisse

3.1 Verhaltensdaten

3.1.1 Neuropsychologische Tests

Die Patientengruppe zeigte im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe bei fast allen Aufgaben signifikante Veränderungen der Testleistung. Die Werte für tonische bzw. phasische Alertness und geteilte Aufmerksamkeit als auch die Messgrößen für verbales und räumliches Arbeitsgedächtnis bei Zahlen- und Blockspanne zeigten signifikant schlechtere Testleistungen auf. Beim WCST fanden sich signifikant erhöhte Werte für Wechselkosten, Perseverationen und Fehler. Die geringere Zahl an abgeschlossenen Kategorien im WCST in der Patientengruppe, wie auch die Unterschiede im Stroop-Test waren bei $p < 0,05$ nicht signifikant. Genauere Angaben zu den in der neuropsychologischen Testbatterie erhaltenen Ergebnissen finden sich in Tabelle 3.

Tabelle 3: Ergebnisse der neuropsychologischen Testbatterie

HD: Morbus Huntington; SD: Standardabweichung; tAL: tonische Alertness; pAL: phasische Alertness; DA-rt: Reaktionszeit beim Test für geteilte Aufmerksamkeit; DA-om: Auslassungen beim Test für geteilte Aufmerksamkeit; DS-f: Zahlenspanne vorwärts; DS-b: Zahlenspanne rückwärts; SS-f: Blockspanne vorwärts; SS-b: Blockspanne rückwärts; WCST-p: Perseverationen im WCST; WCST-err: WCST-Fehler; WCST-cat: abgeschlossene Kategorien im WCST; WCST-sc: Wechselkosten („switch costs“); Stroop-rt: Stroopeffekt; Stroop-err: Stroop-Fehler

| | Gesunde Kontrollprobanden (n=16) | | HD-Patienten (n=12) | | F _{1,26} | p-Wert |
|------------|----------------------------------|-----------|---------------------|--------------|-------------------|--------|
| | Mittelwert | SD | Mittelwert | SD | | |
| t AL | 220.0ms | 29.6/39.6 | 371.2ms | 97.7 | 31.719 | 0.001 |
| p AL | 215.0ms | 35.9 | 355.0ms | 90.4 | 32.005 | 0.001 |
| DA-rt | 636.2ms | 84.4/83.4 | 847.5ms | 145.56/145.6 | 23.571 | 0.001 |
| DA-om | 0.7 | 0.9 | 8.3 | 6.1 | 24.523 | 0.001 |
| DS-f | 10.4 | 1.7 | 7.5 | 2.2/2.01 | 17.241 | 0.003 |
| DS-b | 7.9/8.08 | 1.7/1.34 | 3.7 | 2.1 | 45.188 | 0.001 |
| SS-f | 8.1/8.00 | 1.3/1.59 | 5.6 | 1.1 | 20.304 | 0.001 |
| SS-b | 7.2 | 1.4 | 4.3 | 1.4 | 31.524 | 0.001 |
| WCST-p | 0.6 | 1,3 | 3.1 | 3.0 | 9.0941 | 0.006 |
| WCST-err | 2,87 | 2,6 | 6,47 | 4,48 | 7.1752 | 0.013 |
| WCST-cat | 6.0 | 0.0 | 5.4 | 1.1 | 4.1115 | 0.053 |
| WCST-sc | 2.4s | 2.0 | 5.3s | 4.0 | 6.5043 | 0.017 |
| Stroop-rt | 97.8ms | 58.7 | 61.0ms | 83.2 | 1.8928 | 0.181 |
| Stroop-err | 2.7 | 2.5 | 3.8 | 4.4 | 0.6663 | 0.422 |

3.1.2 fMRT-Verhaltensdaten

Eine stärkere Auslastung des Arbeitsgedächtnisses war in beiden Gruppen mit zunehmenden Reaktionszeiten assoziiert ($F_{3,78}=183,59$, $p=0,0001$). Die kranken Studienteilnehmer zeigten gegenüber den gesunden Kontrollprobanden eine signifikante Reaktionsverlangsamung ($F_{1,26}=40,207$, $p=0,001$). Eine Interaktion von Gruppenzugehörigkeit und Load-Stufe war nicht signifikant ($F_{3,78}=1,0423$, $p=0,3787$). Die t-Tests ergaben eine signifikante Verlangsamung der HD-Patienten in allen Auslastungsstufen sowie der Kontrollbedingung ($p<0,05$).

Zusätzlich zu den verlängerten Reaktionszeiten zeigte sich bei höheren Load-Stufen auch eine zunehmende Verringerung des Korrektheitsparameters ($F_{3,78}=15,854$, $p=0,0001$). Die Gruppe der HD-Patienten gab signifikant weniger korrekte Antworten ($F_{1,26}=14,972$, $p=0,007$). Auch hier fand sich keine Gruppen-Load-Stufen-Interaktion ($F_{3,78}=0,7573$, $p=0,5210$). Die t-Tests erwiesen eine signifikant verminderte Korrektheit der HD-Patienten in den Load-Stufen 1-3 ($p<0,05$), für den Leistungsunterschied in der Kontrollbedingung ergab sich keine Signifikanz ($p=0,11$). Genauere Angaben zu den im fMRT gemessenen Verhaltensdaten finden sich in Tabelle 4 und 5.

Tabelle 4: Reaktionszeiten der beiden Gruppen im fMRT-Paradigma
fMRT: funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie
HD: Morbus Huntington; SD: Standardabweichung

| | Gesunde Kontrollprobanden (n=16) | | HD-Patienten (n=12) | | p-Wert (zweiseitiger t-Test) |
|-----------|----------------------------------|--------|---------------------|--------|------------------------------|
| | Mittelwert | SD | Mittelwert | SD | |
| Kontrolle | 446,07ms | 127,67 | 756,06ms | 140,37 | <0,05 |
| load 1 | 733,42ms | 174,24 | 1035,09ms | 170,05 | <0,05 |
| load 2 | 851,08ms | 196,17 | 1218,41ms | 167,85 | <0,05 |
| load 3 | 943,54ms | 218,32 | 1353,17ms | 159,32 | <0,05 |

Tabelle 5: Anteil korrekter Antworten der beiden Gruppen im fMRT-Paradigma
fMRT: funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie
HD: Morbus Huntington; SD: Standardabweichung

| | Gesunde Kontrollprobanden (n=16) | | HD-Patienten (n=12) | | p-Wert (zweiseitiger t-Test) |
|-----------|----------------------------------|-------|---------------------|-------|------------------------------|
| | Mittelwert | SD | Mittelwert | SD | |
| Kontrolle | 100,00% | 0,00 | 94,05% | 13,02 | 0,11 |
| load 1 | 97,07% | 5,34 | 86,90% | 8,15 | <0,05 |
| load 2 | 92,31% | 5,68 | 81,35% | 14,85 | <0,05 |
| load 3 | 88,64% | 10,01 | 78,57% | 11,58 | <0,05 |

3.1 Ergebnisse der funktionellen Bildgebung

3.1.1 Einzelgruppenvergleiche

In beiden Gruppen fand sich als Haupteffekt der zunehmenden Auslastung des Arbeitsgedächtnisses eine Aktivierung weit verteilter kortikaler und subkortikaler Netzwerke: Im einzelnen zeigte sich eine Aktivierung des bilateralen dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC; BA 9, 46), des ventrolateralen präfrontalen Kortex (VLPFC; BA 44, 45, 47), des linken anterioren präfrontalen Kortex (BA 10), des prämotorischen Kortex, des supplementär motorischen Areal, des bilateralen parietalen Kortex, des bilateralen Striatum und des Cerebellums. In der Gruppe der HD-Patienten zeigte sich zusätzlich eine bilaterale Aktivierung des Thalamus.

3.1.2 Zwischengruppenvergleiche

Auf der zweiten Ebene der Analyse zeigte die ANCOVA einen signifikanten Haupteffekt von Arbeitsgedächtnislastung und Gruppenzugehörigkeit im linken Gyrus frontalis medius (BA 9), linken Gyrus frontalis inferior (BA 44, 45), bilateralen Gyrus parietalis superior (BA 7), linken Gyrus parietalis inferior (BA 40), linken Precuneus (BA 7), Gyrus cinguli anterior (BA 32), linken prämotorischen Kortex, linken Putamen, bilateralen Cerebellum sowie Hirnstamm.

In den Interaktionskontrasten zeigten sich keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen auf der ersten Load-Stufe. Bei Load-Stufe zwei zeigte sich allerdings eine verstärkte Aktivierung des rechten Cerebellums bei den gesunden Kontrollen gegenüber der Patientengruppe. Bei maximaler Arbeitsgedächtnislastung in Stufe drei zeigte die Kontrollgruppe im Vergleich zu den Patienten eine vermehrte Aktivierung des linken Gyrus frontalis medius (BA 9), des linken Gyrus frontalis inferior (BA 44), des bilateralen Precuneus (BA 7), des linken Lobulus parietalis inferior (BA 40), des linken Gyrus parietalis superior (BA 7), des linken Putamens, des rechten Cerebellums und des Hirnstammes. Die HD-Patienten zeigten im Vergleich zur Kontrollgruppe keine signifikanten Mehraktivierungen. Zur Lokalisation des am signifikantesten aktivierten Voxels siehe Tabelle 6. Zur Lokalisation und Ausweitung der Cluster siehe Abb. 9.

Tabelle 6: Hirnregionen mit loadstufenabhängigen Aktivierungsunterschieden in der Delay-Phase zwischen gesunder Kontrollgruppe und HD-Patienten
 Ergebnisse der between-group ANCOVA ($p < 0.001$ unkorrigiert auf Voxel-Ebene, $p < 0.05$ korrigiert auf Cluster-Ebene). BA = Brodmann Area; x, y und z sind die Talairach-Koordinaten des am signifikantesten aktivierten Voxel in einem Cluster.

| Load-Stufe | anatomische Lokalisation | x | y | z | Z-Wert |
|--------------|--|-----|-----|-----|--------|
| Load-Stufe 2 | rechtes Cerebellum | 27 | -63 | -30 | 4,45 |
| Load-Stufe 3 | linker Gyrus frontalis medius (BA 9) | -30 | 33 | 36 | 4,46 |
| | linker Gyrus frontalis inferior (BA 44) | -51 | 0 | 39 | 4,1 |
| | linker Lobulus parietalis inferior (BA 40) | -51 | -45 | 51 | 3,92 |
| | linker Precuneus (BA 7) | -9 | -69 | 48 | 4,42 |
| | rechter Precuneus (BA 7) | 3 | -53 | 54 | 4,35 |
| | linker Gyrus parietalis superior (BA 7) | -27 | -50 | 48 | 4,4 |
| | linkes Putamen | -18 | 9 | -3 | 4,1 |
| | rechtes Cerebellum | 30 | -63 | -33 | 5,42 |
| | Hirnstamm | 12 | -33 | -48 | 3,82 |

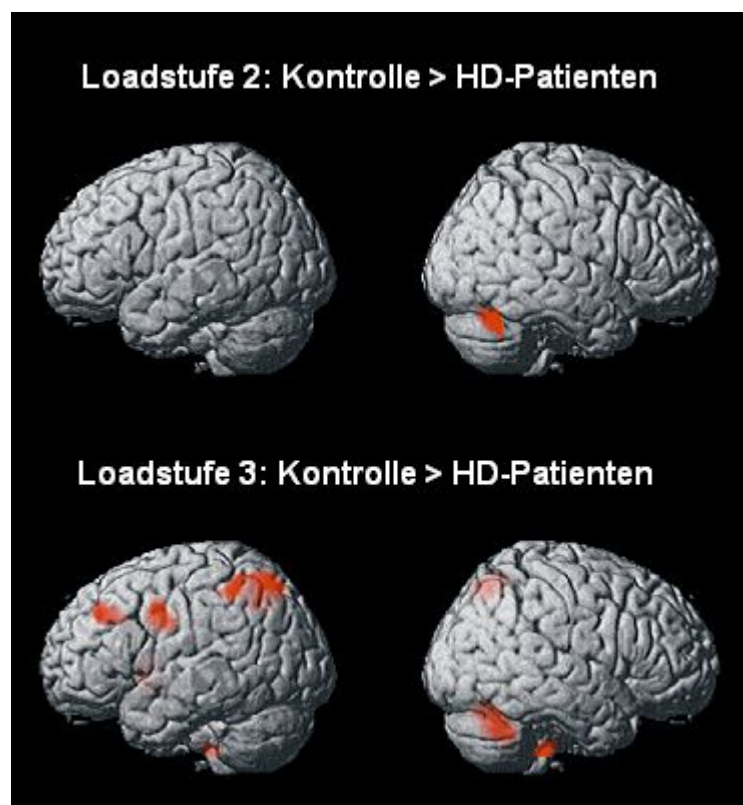


Abb. 9: Regionen mit Mehraktivierungen der Kontrollprobanden gegenüber HD-Patienten
 Ergebnisse der between-group ANCOVA ($p < 0.001$ unkorrigiert auf Voxel-Ebene, $p < 0.05$ korrigiert auf Cluster-Ebene). Kontraste der Gruppen-Load-Stufen-Interaktion auf Load-Stufe 2 und 3.
 HD: Morbus Huntington

Bei Betrachtung des loadabhängigen Signalverlaufs des MR-Signals in ausgewählten Regionen zeigte die gesunde Kontrollgruppe in allen begutachteten Arealen eine linear ansteigende Aktivierung bei zunehmender Anforderung an das

Arbeitsgedächtnis. Dies fanden die Analysen ebenfalls bei den HD-Patienten im linken Lobulus parietalis inferior (BA 40) und rechtem Cerebellum. Im linken Gyrus frontalis inferior (BA 44) sowie im linken Putamen zeigte sich bei den HD-Patienten dagegen eine plateau-ähnliche Abflachung der Gehirnaktivierung bei höheren Load-Stufen, während im Bereich des linken Gyrus frontalis medius (BA 9) eine signifikante von der Load-Stufe unabhängige Minderaktivierung festgestellt werden konnte (siehe Abb. 10).

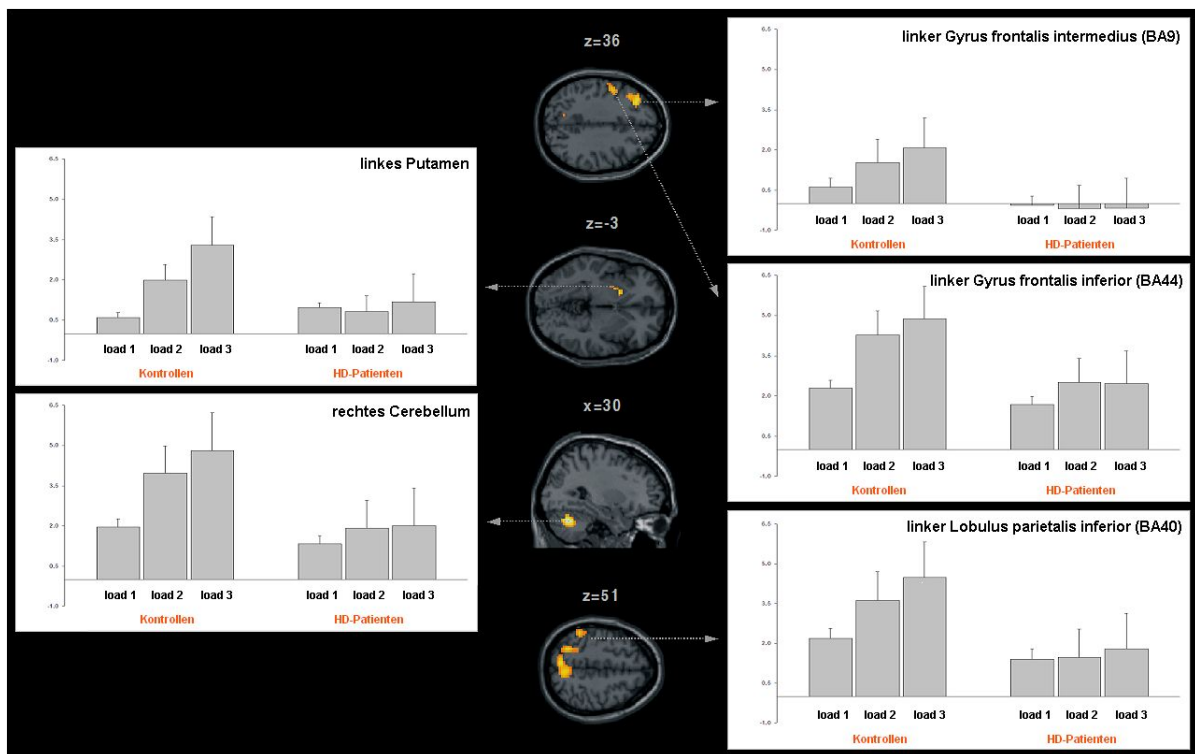


Abb. 10: Loadabhängiger Signalverlauf des MR-Signals in ausgewählten Regionen

Mittlereffektparameter des linken Gyrus frontalis medius, des linken Gyrus frontalis inferior, des linken Lobulus parietalis inferior, des linken Putamens und des rechten Cerebellums. Die Parameter wurden durch eine between-group ANCOVA ($p < 0.001$ unkorrigiert auf Voxel-Ebene, $p < 0.05$ korrigiert auf Cluster-Ebene) bestimmt und beziehen sich auf die am signifikantesten aktivierten Voxel der untersuchten Regionen.

BA: Brodmann-Areal; HD: Morbus Huntington; x, y und z sind die Talairach-Koordinaten des jeweiligen Schnittbildes.

3.3 Korrelationen mit klinischen Parametern

In den Korrelationsanalysen zeigte sich eine positive Korrelation zwischen der Aktivierung im rechten Cerebellum auf der Load-Stufe 3 und dem UHDRS-cognitive-score (Korrelationskoeffizient $\rho = 0,76$; siehe Abb. 11a.) sowie der Zeitdauer der motorischen Symptome ($\rho = 0,64$; siehe Abb. 11b.). Des Weiteren fand sich auf Load-Stufe 1 eine negative Korrelation mit der Länge der CAG-Repeats ($\rho = -0.66$; Load-Stufe 2: $\rho = -0.50$; Load-Stufe 3: $\rho = -0.46$; $p > 0.05$). Eine

weitere positive Korrelation konnte zwischen der Aktivierung des linken Gyrus frontalis medius (BA 9) auf der Load-Stufe 3 und der Länge der CAG-Repeats festgestellt werden ($\rho=0,76$; siehe Abb. 11c.). Die Aktivierung im linken Gyrus frontalis inferior (BA 44) auf Load-Stufe 3 zeigte eine positive Korrelation mit dem UHDRS-motor-score ($\rho=0,64$; siehe Abb. 11d.) und eine negative Korrelation mit dem UHDRS-cognitive-score ($\rho=-0,74$; siehe Abb. 11e.). Eine signifikante Korrelation zwischen der Zeitdauer der motorischen Symptome, der UHDRS-subscores und der Länge der CAG-Repeats mit dem Ausmaß der Aktivierung im linken Putamen und im linken parietalen Kortex (BA 40) konnte nicht aufgezeigt werden.

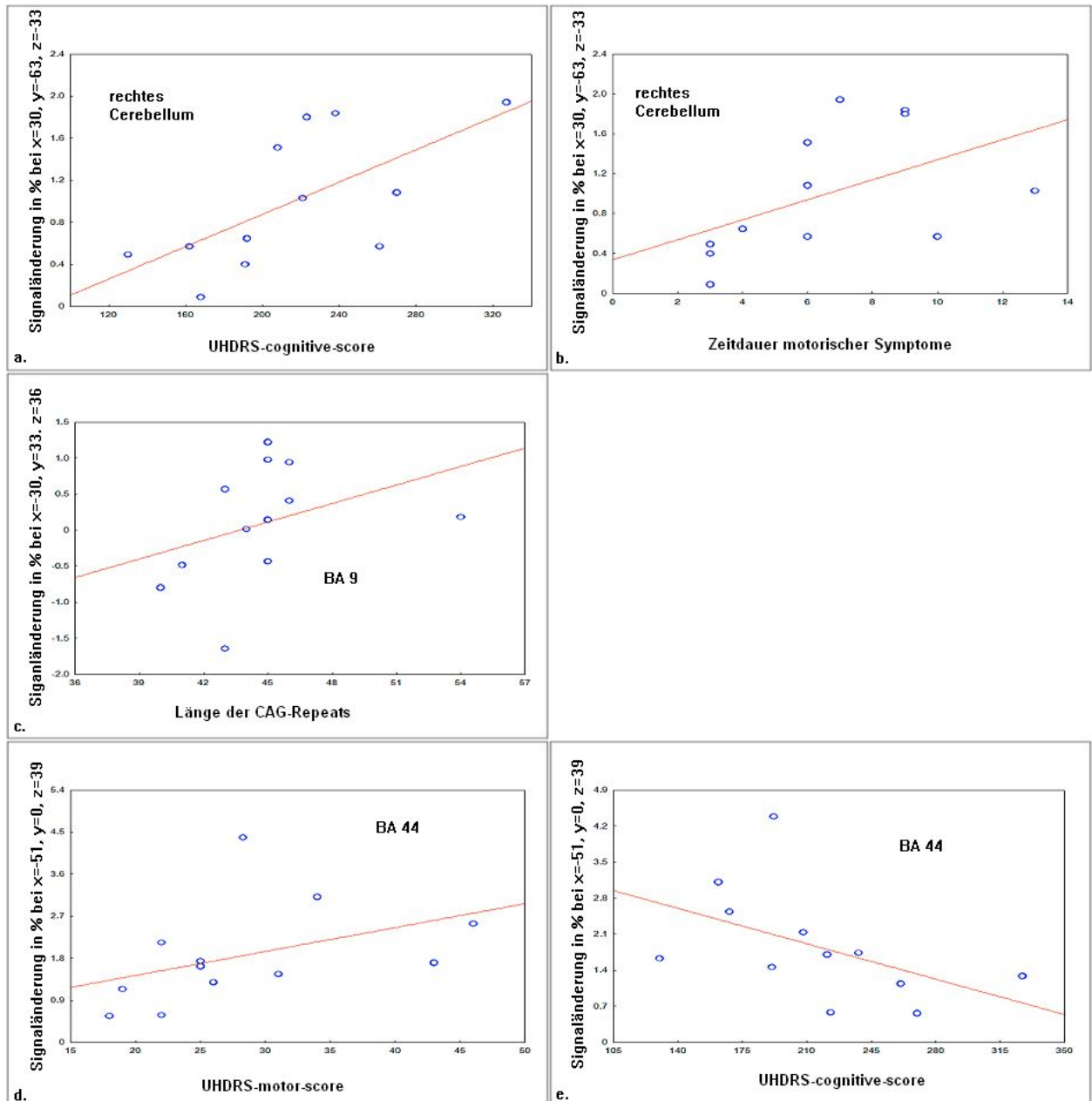


Abb. 11: Korrelationen mit klinischen Parametern

Ergebnisse der Spearman-Korrelationsanalyse zu einzelnen klinischen Parametern und neuronaler Aktivität in spezifischen Regionen.

UHDRS: Unified Huntington's Disease Rating Scale; x, y und z sind die Talairach-Koordinaten des betreffenden Voxels.

3.4 Volumetrische Analyse

Beim Vergleich beider Gruppen fand sich bei den HD-Patienten ein vermindertes Volumen der grauen Substanz im rechten Gyrus frontalis medius (BA 9 und 9/46), bilateralen Lobulus parietalis inferior (BA 40), bilateralen somatosensiblen Kortex, Gyrus cinguli (BA 32), bilateralen Nucleus caudatus (Nc. caudatus) und bilateralen Thalamus.

Zur Lokalisation des signifikantesten Voxels siehe Tabelle 7. Zur Lokalisation und Ausweitung der Cluster siehe Abb. 12. Post-hoc durchgeführte Shapiro-Wilks W-Tests zeigten eine Normalverteilung der strukturellen Daten ($p < 0,05$).

Tabelle 7: Hirnregionen mit signifikanten Unterschieden im Volumen der grauen Substanz zwischen den zwei Gruppen
 Ergebnisse der between-group ANCOVA ($p < 0,001$ korrigiert für multiple Vergleiche auf Voxel-Ebene, $p < 0,05$ auf Cluster-Ebene).
 BA = Brodmann Area; x, y, z sind die Talairach-Koordinaten des signifikantesten Voxels innerhalb eines Clusters

| anatomische Lokalisation | x | y | z | Z-Wert |
|---|-----|-----|----|--------|
| rechter Gyrus frontalis medius (BA 9/46) | 49 | 32 | 24 | 5,63 |
| rechter Gyrus frontalis medius (BA 9) | 37 | 42 | 33 | 5,62 |
| rechter Gyrus frontalis medius (BA 9) | 46 | 13 | 35 | 5,6 |
| linker Lobulus parietalis inferior (BA 40) | -50 | -41 | 50 | 5,95 |
| rechter Lobulus parietalis inferior (BA 40) | 44 | -51 | 54 | 5,63 |
| rechter Gyrus postcentralis | 36 | -40 | 58 | 5,52 |
| linker Gyrus postcentralis | -40 | -53 | 53 | 5,5 |
| linker Precuneus | -4 | -50 | 40 | 5,36 |
| linker Gyrus cinguli | 43 | -13 | 8 | 5,29 |
| linker Nucleus caudatus | -9 | 8 | 13 | > 8 |
| rechter Nucleus caudatus | 11 | 11 | 8 | 7,1 |
| Fornix | -3 | 6 | -5 | 6,7 |
| linker Thalamus | -1 | -13 | 11 | 6,23 |
| rechter Thalamus | 2 | -20 | 5 | 5,38 |

Volumenreduktion der grauen Substanz HD-Patienten vs. Kontrollen

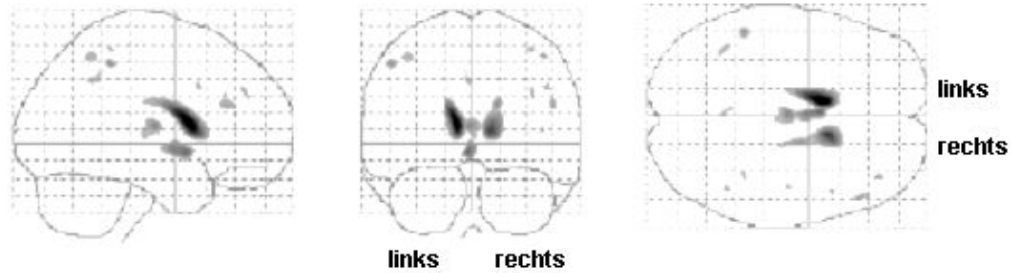


Abb. 12: Hirnregionen mit signifikanter Volumenreduktion der grauen Substanz bei HD-Patienten Patientengruppe verglichen mit der Kontrollgruppe; das in SPM2 implementierte „glass brain“ zeigt eine zweidimensionale Projektion des Zwischengruppenvergleichs Kontrollen > Patienten (ANCOVA, $p < 0,001$ korrigiert für multiple Vergleiche auf Voxel-Ebene, $p < 0.05$ auf Cluster-Ebene)

Unter Verwendung des VBM-Zwischengruppenvergleichs wurde aus den signifikanten Gruppenunterschieden (siehe Abb. 12) eine volumetrische Maske für eine weitere Analyse der funktionellen Daten analog der in Kapitel 2.7.2.5 beschriebenen ANCOVA erstellt. Funktionelle Aktivierungsunterschiede zwischen HD-Patienten und Kontrollen konnten so nur in den Hirnregionen aufgezeigt werden, welche nicht durch die a posteriori Maske ausgeschlossen wurden. Die funktionellen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen blieben nach Atrophie-Korrektur genauso stabil wie oben beschrieben.

4 Diskussion

In dieser Studie wurde mittels ereigniskorrelierter fMRT die verbale Arbeitsgedächtnisfunktion und die mit diesem Prozess assoziierten neuronalen Korrelate bei Patienten mit Morbus Huntington und gesunden Kontrollprobanden untersucht. Besondere Bedeutung erhält die Studie durch den Wert der untersuchten Funktionen für die Problembewältigung der Patienten. Kognitive und psychiatrische Defizite gehören zu den Einbußen mit dem größten Effekt auf den Lebensalltag. Zusätzlich lässt sich eventuell aus einer etwaigen Korrelation von funktionellen Modifikationen im Gehirn mit kognitiven Defiziten und psychopathologischen Symptomen ein klinisches Instrument für den Krankheitsverlauf validieren. Somit kann die fMRT möglicherweise als objektives prädiktives Instrument für die kognitive Leistungsfähigkeit von Patienten dienen.

Die Testleistungen der Patienten während des fMRT-Paradigmas nahmen mit zunehmender Schwierigkeitsstufe ab – die Reaktionszeiten wurden länger und auch beim Anteil richtiger Antworten auf die Aufgabenstellung konnte ein

Rückgang verzeichnet werden. Ebenfalls zeigten die HD-Patienten mit ansteigender Auslastung des Arbeitsgedächtnisses signifikant niedrigere Aktivierungswerte im linken dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC, BA 9), im linken Gyrus frontalis inferior (BA 44), im bilateralen parietalen Kortex (BA 40 rechts, BA 7 rechts und links), im Putamen, im rechtem Cerebellum und im Hirnstamm.

4.1 Neuropsychologische Ergebnisse

Zu den charakteristischen klinischen Symptomen der HD zählen neben motorischen und psychiatrischen Auffälligkeiten auch kognitive Defizite, die bereits in frühen Stadien der Erkrankung nachgewiesen werden können. Zwar geht die HD immer mit kognitiven Störungen einher, doch zeigen die Patienten klinisch heterogene Verläufe hinsichtlich der Ausprägung und des Fortschreitens einzelner kognitiver Defizite.

Zu den Defiziten, welche schon in frühen Stadien der Erkrankung zum Vorschein kommen, zählen Störungen der Aufmerksamkeit, der Konzentration, der räumlichen Informationsverarbeitung und des Gedächtnisses. In diesen Domänen fanden sich auch in dieser Studie Auffälligkeiten. So zeigten sowohl tonische und phasische Alertness als auch die Parameter der geteilten Aufmerksamkeit signifikante Unterschiede. Diese Ergebnisse decken sich mit denen anderer Studien zu attentionalen Defiziten bei HD-Patienten (Georgiou et al. 1995; Sprengelmeyer et al. 1995). Auch Zahlen- und Blockspanne als Tests für verbales bzw. räumliches Gedächtnis offenbarten signifikante Leistungsminderungen der HD-Patienten gegenüber den Kontrollen. In späteren Stadien der Erkrankung finden sich zunehmend stärkere Defizite im Bereich der exekutiven Funktionen. Ergebnisse von Tests, deren Bewältigung Planen, kognitive Flexibilität und zielgerichtetes Verhalten bzw. eine Strategie erfordert, weisen somit am ehesten auf solche Beeinträchtigungen hin. Auch in der vorliegenden Studie fanden sich im WCST bei der Patientengruppe signifikante Unterschiede zu den Gesunden hinsichtlich Perseverationen, Fehlern und switch-costs, allerdings keine bei der Kategorienanzahl. Indessen erbrachte der Stroop-Test keine signifikanten Gruppenunterschiede. Gründe für diese unterschiedlichen Ergebnisse im Bereich der exekutiven Funktionen mögen darin zu finden sein, dass sich die Patienten in frühen klinischen Stadien befanden und sie dadurch noch kein vollkommen

einheitliches Profil neuropsychologischer Störungen aufwiesen. Aufgrund unzureichender Leistungen oder zu großer Bewegungsparameter während des fMRT-Paradigmas mussten ferner vier offensichtlich stärker betroffene Patienten von der Analyse ausgeschlossen werden. Somit zeigte das Patientenkollektiv möglicherweise noch keine ausreichend stark ausgeprägten Defizite, welche die Ergebnisse des Stroop-Tests und die WCST-Kategorien-Anzahl signifikant hätten beeinträchtigen können.

Diese Untersuchung konnte mittels neuropsychologischer Verhaltensdaten ein ausgedehntes Defizit in einer Vielzahl von kognitiven Bereichen wie Aufmerksamkeit, verbalem und räumlichem Arbeitsgedächtnis und exekutiven Funktionen demonstrieren. Die Befunde der Studie stehen dabei im Einklang mit vorangehenden Studien zu kognitiver Dysfunktion, exekutiven Defiziten und Arbeitsgedächtnisdefekten bei Morbus Huntington (Zakzanis 1998; Butters et al. 1978; Lange et al. 1995; Paulsen et al. 1995; Ho et al. 2003). Konsistent mit diesen Ergebnissen zeigen sich auch die Ergebnisse der fMRT-Verhaltensdaten.

4.2 fMRT-Verhaltensdaten

Mit dem neuropsychologischen Defizitmuster sind auch die beeinträchtigten Verhaltensdaten der Patienten aus dem fMRT-Paradigma vereinbar, welche auf ein loadstufenabhängiges Defizit während der Manipulation verbaler Arbeitsgedächtnisinhalte hinweisen. Die Patienten reagierten im fMRT bei allen Bedingungen langsamer als die Kontrollgruppe und auch der Anteil richtiger Antworten war bei den Patienten signifikant geringer. Das verwendete Paradigma beanspruchte das Arbeitsgedächtnis (im Speziellen die verbale Domäne), insofern ist die Kongruenz der neuropsychologischen Daten und der fMRT-Testleistung wenig überraschend. Die beeinträchtigte Fähigkeit der HD-Patienten zu dauerhafter Konzentration und Aufmerksamkeit ist eine wesentliche konfundierende Variable, die jedoch jeder kognitiven Aktivierungsstudie bei diesem Patientenkollektiv inhärent ist. Möglicherweise wurde ein Aufmerksamkeitsdefizit zusätzlich noch durch die Situation im fMRT verstärkt. Das Liegen in einer engen Röhre begleitet von einer durchgehenden Geräuschkulisse kann als mögliche Störvariable auf die einzelnen Testleistungsparameter gelten. Allerdings waren den Auswirkungen dieser Umgebungsverhältnisse beide Studiengruppen ausgesetzt, wobei die Patientengruppe allerdings möglicherweise

eine größere Vulnerabilität zeigte. Um dem Einfluss der schlechteren Performance auf die Daten gerecht zu werden und ihn abzumildern, wurden falsch beantwortete Testdurchgänge zwar als gesonderter Regressor in das Einzelsubjektmodell integriert, jedoch von der funktionellen Auswertung ausgeschlossen.

4.3 Strukturelle Ergebnisse

Bereits frühzeitig wurde in einer Vielzahl morphometrisch-neuropathologischer Untersuchungen der Versuch unternommen, morphologische Veränderungen im Gehirn von HD-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen zu beurteilen und zu quantifizieren. Die typischen Symptome der HD wurden früher wesentlich durch einen neuronalen Zelluntergang in Nc. caudatus und Putamen erklärt (Vonsattel et al. 1985; Harris et al. 1992). In Übereinstimmung mit dieser Annahme fanden sich auch Korrelationen zwischen volumetrischen Veränderungen im Striatum und den Ergebnissen von Aufmerksamkeits- und Arbeitsgedächtnistests sowie mit Messparametern für exekutive Funktionen (Harris et al. 1992; 1996; Bamford et al. 1995). Mittlerweile scheint sich jedoch herauszukristallisieren, dass nicht nur das Striatum allein, sondern bedeutend mehr unterschiedliche – sowohl kortikale als auch subkortikale – Regionen von den degenerativen Prozessen betroffen sind. So fanden sich in Studienergebnissen neben bestätigenden Befunden für degenerative Vorgänge im Striatum (Harris et al. 1996; Aylward et al. 1997; Kassubek et al. 2005) auch wiederholt Atrophien in Thalamus (Bäckman et al. 1997; Kassubek et al. 2005) und kortikalen Regionen (Bäckman et al. 1997; Starkstein et al. 1992; Rosas et al. 2003; Kassubek et al. 2005). Für neuronale Degenerationsvorgänge im Thalamus zeigten sich ähnlich wie beim Striatum Korrelationen zu Parametern kognitiver Leistungsfähigkeit (Kassubek et al. 2005; Bäckman et al. 1997) und auch volumetrische Veränderungen des Kortex konnten mit kognitiven Defiziten in Verbindung gebracht werden (Bäckman et al. 1997; Starkstein et al. 1992). Aufgrund der zahlreichen anatomischen Verbindungen zwischen den kortikalen Strukturen und Regionen des Striatums ist jedoch derzeit eine Aussage über Beginn und Fortschreiten der Atrophie noch nicht abschließend möglich.

Bei der Beurteilung volumetrischer Veränderungen der Patienten gegenüber den gesunden Probanden mittels VBM zeigte sich ein vermindertes Volumen der grauen Substanz im rechten Gyrus frontalis medius (BA 9 und 9/46), im Lobulus

parietalis inferior (BA 40), im bilateralen primären motorischen Kortex, im Gyrus cinguli (BA 32), im bilateralen Nc. caudatus und im bilateralen Thalamus sowie im Fornix, rechten und linken Gyrus postcentralis und linken Precuneus. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den Hauptbefunden der oben genannten bisherigen volumetrischen Untersuchungen. Allerdings war der Zweck der VBM-Analyse in dieser Untersuchung nicht die Korrelation mit kognitiven Parametern. Die volumetrischen Messungen dienten der Feststellung von Überschneidungen morphologisch veränderter und funktionell beeinträchtigter Gebiete. Ein relevanter Einfluss der volumetrischen Abweichungen auf funktionelle Veränderungen kortikaler Regionen während der Durchführung der verbalen Arbeitsgedächtnisaufgabe konnte somit mittels „Atrophie-Korrektur“ weitgehend ausgeschlossen werden.

4.4 Funktionelle Ergebnisse

In der hier dargestellten Studie waren die Leistungsunterschiede während des fMRT-Paradigmas mit einer zerebralen Minderaktivierung in der Patientengruppe gegenüber der gesunden Gruppe verknüpft. Mit höheren Load-Stufen (load 2 und 3) konnte eine Minderaktivierung von links dorsolateralen (Gyrus frontalis medius, BA 9) und ventrolateralen (Gyrus frontalis inferior, BA 44) präfrontalen und parietalen (Lobulus parietalis inferior, BA 40) Regionen, sowie eine Minderaktivierung des linken Putamens und des rechten Cerebellums gefunden werden. Die loadstufenabhängigen Aktivierungsmuster, welche in diesen kortikalen und subkortikalen Regionen festgestellt wurden, weisen auf eine prinzipiell lineare Beziehung von Load-Stufe und Aktivierung bei HD-Patienten hin, ähnlich den Aktivierungsmustern der Kontrollgruppe. Allerdings konnte – anders als bei gesunden Kontrollprobanden – bei HD-Patienten im linken DLPFC kein lineares Aktivierungsmuster aufgezeigt werden.

Im Folgenden sollen die Ergebnisse dieser von den Krankheitsveränderungen betroffenen Regionen im einzelnen diskutiert werden.

Präfrontaler Kortex

Der präfrontale Kortex ist wohl die wichtigste Hirnstruktur für den Bereich der exekutiven Funktionen und er scheint ebenfalls eine Schlüsselrolle bei Leistungen des Arbeitsgedächtnisses zu spielen. Diese kortikale Region stellt womöglich eine grundlegende Koordinationsinstanz für Prüfung, Aufrechterhaltung und Distribution verschiedenster Informationen dar (Miller und Cohen 2001). Elektrophysiologische Untersuchungen, Läsionsstudien an Affen (Goldman-Rakic et al. 1987; Funahashi et al. 1993; Curtis und D'esposito 2004) und funktionell bildgebende Studien an Menschen bestätigen eine Funktion des Präfrontalen Kortex bei komplexen kognitiven Prozessen.

Der präfrontale Cortex (PFC) kann in einen dorsolateralen und einen ventrolateralen Anteil mit unterschiedlichen Aufgaben untergliedert werden. Der dorsolaterale präfrontale Kortex scheint vor allem Organisationsvorgängen des Gedächtnisses zu dienen, aber auch bei Vorgängen der Aufrechterhaltung und des Abrufs von Informationen zuständig zu sein, während der VLPFC eher mit Speicherfunktionen im Arbeitsgedächtnis assoziiert wird (Rypma et al. 2002). Auch Baddeley schreibt dem DLPFC eine Rolle in der zentralen Exekutive – der Koordinationsstelle seines Arbeitsgedächtnismodells – zu (Baddeley 2003). Studien mit Paradigmen, welche ihren Schwerpunkt auf der Aufrechterhaltung von Informationen haben, fanden vor allem Aktivierungen im VLPFC (Jonides et al. 1993; Paulesu et al. 1993; Smith et al. 1995; Awh et al. 1996), während Untersuchungen mit Aufgaben, bei denen eine Manipulation der Information erforderlich ist, wie z.B. bei „reordering“- oder „n-back“-Tasks eine auffallende zusätzliche Aktivierung des dorsolateralen Anteils des PFC zeigen konnten (Smith et al. 1996; Braver et al. 1997; Owen et al. 1998; D'Esposito et al. 1999a).

Die Patientengruppe dieser Studie zeigte im linken DLPFC keine lineare Beziehung des Aktivierungsausmaßes zur Load-Stufe. Gegenüber der Kontrolle fand sich sogar ein Abfall der Signalstärke. Dies kann als eine über alle Load-Stufen andauernde Minderaktivierung gewertet werden. Der DLPFC übernimmt u.a. auch Funktionen im Rahmen von kognitiver Flexibilität/kognitiver Kontrolle, Verhaltenskontrolle und strategischer Organisation des Gedächtnisses mit Vermittlung eines „supracapacity“ Arbeitsgedächtnis-Speichers (Menon et al. 2001; Rypma et al. 2002). Auch mehrere andere Studien haben Korrelationen zwischen Dysfunktionen kortikaler Areale und geminderten Leistungen in

unterschiedlichen kognitiven Tests aufgezeigt (Hasselbalch et al. 1992; Kuwert et al. 1990). In Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen könnte die entdeckte Minderaktivierung bei den HD-Patienten eine Erklärung für die vielfältigen kognitiven und verhaltensbezogenen Einbußen bieten, die die Patientengruppe der vorliegenden Studie im neuropsychologischen Testprofil zeigte und welche auch in anderen Studien bei Patienten in frühen Stadien der Erkrankung aufgezeigt werden konnten (Butters et al. 1978; Zakzanis 1998).

Bei Betrachtung des linken VLPFC findet sich bei der Patientengruppe ein Aktivierungsplateau bei höheren Load-Stufen. Die Aktivierungswerte bei hoher Auslastung des Arbeitsgedächtnisses liegen signifikant unter denen der Kontrollgruppe. VLPFC und posteriore Gebiete im inferioren Parietallappen dienen der Aufrechterhaltung von Daten, während die Manipulation bereits gespeicherter Gedächtnisinhalte vielmehr auf einem Zusammenspiel von VLPFC und DLPFC beruht (Kellermann und Piefke 2007). Eine Dysfunktion des ventrolateralen präfrontalen Kortex kann somit mit ähnlichen neuropsychologischen und verhaltensbezogenen Defiziten verknüpft sein, wie sie sich auch bei der Beurteilung der Minderaktivierung des DLPFC anbieten.

Die beschriebenen Auffälligkeiten hinsichtlich des lateralen PFC fanden sich nur in der linken Hemisphäre. Eine Erklärung für diesen Befund könnte darin gefunden werden, dass das verwendete Paradigma auf das verbale Arbeitsgedächtnis abzielte, welches nach Ansicht verschiedener Studien eher den linken PFC beansprucht (Paulesu et al. 1993), während räumlich-visuelle Vorgänge eher in der rechten Hemisphäre lokalisiert werden (Smith et al. 1996). Indessen muss an diesem Ort noch erwähnt werden, dass beim Lesen wohl nicht nur das verbale Arbeitsgedächtnis, sondern möglicherweise auch die räumliche Domäne involviert ist, indem beispielsweise die Position verbaler Stimuli erfasst werden muss, um anschließend eine gezielte Manipulation der Buchstaben gewährleisten zu können. Dies war beim verwendeten Paradigma allerdings nicht ausdrücklich gefordert, sodass diese Aktivierung des räumlichen Arbeitsgedächtnisses möglicherweise nicht stark genug war, um einen ausreichenden Unterschied zwischen den beiden Gruppen im rechten PFC aufzeigen zu können. Die signifikant schlechtere Leistung bei der Durchführung der Blockspanne (sowohl vorwärts als auch rückwärts) weist jedoch darauf hin, dass zusätzlich zur verbalen Domäne das räumliche Arbeitsgedächtnis gleichfalls beeinträchtigt ist. Eine

selektive Beeinträchtigung nur einer Domäne des Arbeitsgedächtnisses bei HD-Patienten kann zumindest durch diese Ergebnisse nicht bestätigt werden und liegt damit im Einklang mit früheren neuropsychologischen Befunden (Zakzanis 1998).

Die funktionellen Befunde zur präfrontalen Minderaktivierung bei HD-Patienten harmonieren mit Ergebnissen früherer (Positronen-Emissions-Tomographie) PET- und (Single-Photon Emissions-Computer-Tomographie) SPECT-Studien zur neurokognitiven Aktivierung im Ruhezustand bei HD-Patienten (Kuwert et al. 1990; Hasselbalch et al. 1992; Bäckman et al. 1997; Pavese et al. 2003). Bei funktionellen Studien zur zerebralen Aktivierung bei HD-Patienten während kognitiver Leistungen wurden bisher sowohl funktionelle Veränderungen der Aktivierung im präfrontalen Kortex als auch subkortikaler Strukturen gefunden (Goldberg et al. 1990; Deckel et al. 2000), wenngleich auch vereinzelt Negativbefunde berichtet wurden (Weinberger et al. 1988). Bisher haben nur wenige Studien die zerebrale Aktivierung bei kognitiven Leistungen von HD-Patienten mit Hilfe von fMRT-Messungen untersucht. Bislang wurden mit unterschiedlichen Aufgabenstellungen Aktivierungsminderungen in occipitalen und parietalen Regionen und gesteigerte Aktivierungen im Gyrus frontalis medius (Clark et al. 2002) nebst auch geminderter Aktivierung im Gyrus frontalis medius (Kim et al. 2004) gefunden. Diese Inhomogenität der Daten kann möglicherweise durch methodische Einschränkungen wie die Anwendung geblockter Designs, dem Mangel an adäquater Kontrolle volumetrischer Veränderungen, dem gleichzeitigen Einschluss präsymptomatischer Träger der HD Genmutation (Kim et al. 2004; Voermans et al. 2004) und der geringen Stichprobengrößen der Studien (Clark et al. 2002; Deckel et al. 2000) erklärt werden und bedarf einer weiteren Ausdifferenzierung, beispielsweise durch eine Untersuchung multipler kognitiver Domänen innerhalb eines einzigen Patientenkollektivs.

In einer Studie mit präsymptomatischen Trägern der Huntington-Mutation fand sich ebenfalls eine Minderaktivierung des DLPFC (Wolf et al. 2007b). Der DLPFC war in dieser Studie das einzige Gehirnareal, welches unabhängig vom geschätzten Beginn manifester motorischer Symptome der präsymptomatischen Mutationsträger eine Minderaktivierung zeigte. Dies weist darauf hin, dass möglicherweise eine regionale Störung des PFC die Hauptrolle in der Pathophysiologie der kognitiven und verhaltensbezogenen Störungen des Morbus Huntington spielt. Die Tatsache, dass eine Dysfunktion des PFC auch in der hier

dargestellten Studie beobachtet wurde gibt weiterhin Anlass zur Hypothese, inwiefern eine kontinuierliche (im Krankheitsverlauf zunehmende) Minderaktivierung des PFC von präsymptomatischen Trägern der HD bis zu den tatsächlich klinisch symptomatischen HD-Patienten vorliegt, welche als neuronales Korrelat exekutiver Defizite und einer Störung des Arbeitsgedächtnisses gewertet werden kann. Solch ein Kontinuum in der Minderaktivierung des PFC kann etwa über eine longitudinal angelegte Beobachtung präsymptomatischer Patienten bis zum klinisch manifesten Stadium weiter ausdifferenziert werden.

Eine verminderte dorso- und ventrolaterale Aktivierung bei HD-Patienten erlaubt jedoch nicht zwingend eine unmittelbare Aussage über eine ausschließliche intrakortikale Pathologie der präfrontalen Regionen. Der laterale präfrontale Kortex verfügt über eine Vielzahl anatomischer Verbindungen zu ventrolateralen präfrontalen, temporolimbischen, striatalen und thalamischen Regionen (Alexander et al. 1986), so dass ein präfrontales Aktivierungsdefizit indirekt auch auf ein Dyskonnektionsphänomen hinweisen kann. Rezente fMRT-Daten weisen beispielsweise darauf hin, dass mangelhafte kognitive Leistungen bei HD-Patienten vielmehr durch beeinträchtigte interhemisphärische Konnektivität zwischen lateral präfrontalen und cingulären Regionen als durch Aktivierungsunterschiede in umschriebenen kortikalen Regionen verursacht sind (Thiruvady et al. 2007). Eine abnorme präfrontale Aktivierung könnte somit eine Dysfunktion präfrontostriataler Schaltkreise widerspiegeln, etwa aufgrund striataler und thalamischer Veränderungen der grauen Substanz, wie sie in den volumetrischen Daten aufgezeigt wurden. Diese Hypothese wurde in dieser Studie allerdings nicht direkt getestet und bedarf daher weiterer Untersuchungen, beispielsweise mittels Diffusion-Tensor-Bildgebung (DTI) (Rosas et al. 2006) bzw. funktionelle Konnektivitätsanalysen (Thiruvady et al. 2007).

Lobulus parietalis inferior (BA 40)

Die Patientengruppe zeigte im linken Lobulus parietalis inferior (BA 40) eine mit der Load-Stufe linear ansteigende Aktivierung. Allerdings war das Aktivierungsausmaß auf allen Auslastungsstufen geringer als bei der Vergleichsgruppe, was bei der Maximalstufe dann auch als signifikant gewertet werden konnte. Es gibt Hinweise darauf, dass der parietale Kortex im Rahmen des Arbeitsgedächtnisses als neuronales Korrelat einer Speicherkomponente gewertet

werden kann (Jonides et al. 1998a) bzw. als Komponente frontoparietaler Netzwerke zusätzlich Manipulationsaufgaben verarbeitet (Chamod und Petrides 2007). Insbesondere das linke BA 40 wurde mit Kurzzeitspeicherfunktionen der phonologischen Schleife assoziiert (Baddeley 2003). Ein parietales Aktivierungsdefizit wurde bei HD-Patienten bereits in früheren funktionell bildgebenden Untersuchungen aufgezeigt (Clark et al. 2002; Martin et al. 1992; Kuwert et al. 1990). Indessen konnten bisher auch Überaktivierungen des parietalen Kortex nachgewiesen werden (Dierks et al. 1999; Georgiou-Karistianis et al. 2007), bei welchen eine eindeutige Auslegung als kompensatorische Steigerung der Aktivität oder auch als Anzeichen einer Dysfunktion bisher nicht feststeht (Wolf et al. 2008). Bei präsymptomatischen Mutationsträgern der Huntington-Genmutation wurde in nahezu derselben parietalen kortikalen Region unter Verwendung des selben Aktivierungsparadigmas ebenfalls schon eine relative Mehraktivierung gegenüber dem gesunden Vergleichskollektiv gefunden (Wolf et al. 2007b). Vor dem Hintergrund dieser Befunde können die Ergebnisse dieser Studie als zusätzliche Funktionsbeeinträchtigung im Gebiet des Lobulus parietalis inferior gewertet werden, die bei gesunden Probanden arbeitsgedächtnisassoziierte Prozesse stützen. Dies schließt jedoch eine kompensatorische Mehraktivierung in präsymptomatischen und frühen Stadien der Erkrankung nicht aus.

Striatum

Das Striatum scheint vor allem bei motorischen Abläufen eine zentrale Rolle zu spielen, doch dies ist höchstwahrscheinlich nicht die einzig wichtige Funktion dieser Hirnstruktur (Alexander et al. 1986). Als Haupteingangsstation der Basalganglien mit Verbindungen zu Arealen wie dem Thalamus oder dem Kortex erscheint es neuroanatomisch und funktionell plausibel, dass das Striatum mit kognitiven Prozessen wie etwa Aufmerksamkeit, Gedächtnisleistung, Belohnungsverhalten und exekutiven Funktionen assoziiert wurde (Alexander et al. 1986; Wolf 2005; Wolf und Walter 2005).

Eine direkte pathophysiologische Rolle der striatalen Dysfunktion bei der Entstehung und Aufrechterhaltung kognitiver und psychiatrischer Symptome der HD wurde bereits mehrfach postuliert (Rosas et al. 2004; Montoya et al. 2006; Wolf et al. 2008) Unter Wertung bisheriger funktionell bildgebender Studien zum

Morbus Huntington und unter Berücksichtigung früher PET- und SPECT-Studien (Berent et al. 1988; Kuwert et al. 1990; Brandt et al. 1990; Hasselbalch et al. 1992; Bäckmann et al. 1997; Lawrence et al. 1998; Pavese et al. 2003) bis hin zu neueren fMRT-Arbeiten (Deckel et al. 2000; Clark et al. 2002; Voermans et al. 2004) kann der Befund einer verminderten striatalen Aktivität wiederholt vorgefunden werden, auch wenn nicht alle Studien striatale Minderaktivierungen berichten konnten (Weinberger et al. 1988; Goldberg et al. 1990; Kim et al. 2004). Einige Arbeiten konnten zudem Korrelationen neuropsychologischer Testergebnisse mit dem Ausmaß striataler Dysfunktion aufzeigen. So stießen Berent et al. mittels PET auf verminderte Metabolismusraten sowohl in Putamen als auch im Nc. caudatus. Dabei korrelierten neuropsychologische Messgrößen für verbales Gedächtnis mit dem Stoffwechsel im Nc. caudatus und Parameter zur Einschätzung der Intelligenz mit dem Stoffwechsel in Nc. caudatus und Putamen (Berent et al. 1988). In einer anderen Studie zeigten vor allem die Auffälligkeiten im Putamen Assoziationen zu unterschiedlichen Aufgaben. Mittels PET konnte aufgezeigt werden, dass das Ausmaß des Hypometabolismus im Putamen mit Testleistungen korreliert welche z.B. exekutive Funktionen, episodisches Gedächtnis oder Wortflüssigkeit beanspruchten (Bäckman et al. 1997). Bildgebende Studien zur Aktivierung während kognitiver Beanspruchung fanden des Weiteren eine verminderte Aktivität des Nc. caudatus bei der Durchführung visuell-räumlicher Aufgaben (beispielsweise während Maze-Tests bzw. Route-Recognition-Aufgaben) (Deckel et al. 2000; Clark et al. 2002; Voermans et al. 2004).

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich bei Auftragung der Aktivierung gegen die Load-Stufe im Bereich des Putamens eine plateau-ähnliche Aktivierungskurve bei der Patientengruppe. Ein signifikanter Aktivierungsunterschied im Putamen zwischen dem Kontroll- und dem Patientenkollektiv zeigte sich jedoch erst bei höchster Auslastung des Arbeitsgedächtnisses, d.h. bei Load-Stufe 3. Dieser Befund ist konsistent mit der Annahme einer striatalen Beteiligung bei der Entstehung und Aufrechterhaltung kognitiver Defizite bei HD-Patienten.

Indessen muss bei der Wertung der kortikalen Befunde berücksichtigt werden, dass das Striatum mit einer Vielzahl kortikaler und subkortikaler Bereiche in Verbindung steht. Voermans und Mitarbeiter konnten in ihrer Studie aufzeigen, dass eine Störung im Nc. caudatus während eines visuell-räumlichen Tests durch

hippokampale Aktivität kompensiert werden können (Voermans et al. 2004). Auch Verbindungen des Striatums zum Kortex sind unumstritten (Alexander et al. 1986). Dies erschwert eine Beurteilung des Stellenwerts einer Dysfunktion dahingehend, dass Symptome der Erkrankung ihren eigentlichen kausalen Ursprung in verbundenen Regionen haben könnten. Eine gestörte Kommunikation zwischen kortikalen Arealen und dem Striatum könnte anstatt eines singulären Defizits einer spezifischen Region für die typische Symptomatik verantwortlich sein. Diese Vermutung konnte allerdings bisher noch nicht mittels funktioneller Konnektivitätsanalysen belegt werden.

Bei Betrachtung der funktionellen Ergebnisse fällt zudem auf, dass nicht das gesamte Striatum eine Minderaktivierung aufzeigte. Der Nc. caudatus war zwar in bedeutendem Umfang von volumetrischen Veränderungen der grauen Substanz betroffen, jedoch waren beim Vergleich beider Gruppen keine funktionellen Aktivitätsunterschiede im MRT zu finden. Eine Dysfunktion des Striatums wurde zwar häufig mittels PET- und SPECT dokumentiert, allerdings findet sich diese Häufung nicht bei Ergebnissen von fMRT-Studien. Clark und Voermans berichteten zwar eine verminderte Aktivität im Striatum (Clark et al. 2002; Voermans et al. 2004), allerdings fand Kim und Mitarbeiter keinen striatalen Aktivierungsunterschied (Kim et al. 2004). Eine erhöhte Variabilität des Nc. caudatus bei HD hinsichtlich Volumen und Aktivierung, wie sie schon von Paulsen et al. (Paulsen et al. 2004) beschrieben wurde, kann für diese Unterschiede möglicherweise als Erklärung dienen. Die Diskrepanz zwischen vorhandenen Volumenveränderungen und der Abwesenheit funktioneller Unterschiede könnte möglicherweise auch darauf hinweisen, dass der Nc. caudatus eine kompensatorische Mehraktivierung erfährt, wodurch eine Dysfunktion in anderen Gebieten des Striatums ausgeglichen werden könnte. Auch die testpsychologischen Merkmale des in dieser Studie verwendeten fMRT-Paradigmas können zusätzlich Erklärung dafür bieten, dass keine funktionellen Unterschiede im Nc. caudatus von gesunder Gruppe im Vergleich zu HD-Patienten gefunden wurden. Zu erwägen ist weiterhin, inwiefern die durch das Paradigma induzierte Aktivierung des Nc. caudatus bei maximaler Auslastungsstufe noch immer nicht ausreichte, um subtile Aktivierungsveränderungen aufzeigen zu können. Eine noch weitergehende Belastung des Arbeitsgedächtnisses unter Verwendung zusätzlicher Stimuli hätte

spekulativ gesehen eventuell signifikante Unterschiede aufzeigen können. Allerdings zeigte die Testleistung bereits bei der Speicherung und Manipulation von drei Buchstaben einen signifikanten Rückgang. Eine derartige Modifikation des Paradigmas würde die Anzahl auswertbarer Probanden und Testdurchgänge kritisch verkleinern und ist wohl vor allem in Anbetracht des kognitiv beeinträchtigten Studienkollektivs nicht praktikabel.

Rechtes Cerebellum

Ähnlich dem Aktivierungsmuster im Lobulus parietalis inferior (BA 40) fand sich bei der Patientengruppe auch im Cerebellum ein linearer Anstieg der Aktivität mit zunehmender Auslastungsstufe. Das Aktivierungsniveau lag bei den Patienten in allen drei Schwierigkeitsgraden unter dem Level der Kontrollgruppe. Bei Load-Stufe 2 und 3 stellte sich dieser Unterschied als signifikant heraus.

In der neurologischen Sekundärliteratur wird das Cerebellum weitestgehend als Struktur betrachtet, welche einen Beitrag zur motorischen Leistungsfähigkeit erbringt. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt suggeriert jedoch eine Vielzahl neuropsychologischer und funktionell bildgebender Befunde, dass das Cerebellum bei einer Vielzahl kognitiver Prozesse involviert ist (Fiez 1996). Patienten mit cerebellären Dysfunktionen zeigen beispielsweise sowohl psychopathologisch relevante Symptome wie z.B. depressive Störungen als auch andere Einschränkungen der kognitiven Leistungsfähigkeit (Schmahmann 2004). Funktionell bildgebende Arbeiten zur Arbeitsgedächtnisfunktion gesunder Probanden (Jonides et al. 1998a; Desmond et al. 1997; Ravizza et al. 2006) bringen das Cerebellum mit einer Rolle im verbalen Arbeitsgedächtnis in Verbindung und auch Baddeley assoziiert es mit Prozessen im artikulatorischen Kontrollsystem und insbesondere mit der subvokalen Speicherauffrischung (Baddeley 2003). Welche Rolle dem Cerebellum beim Morbus Huntington zugeschrieben werden kann ist derzeit jedoch nicht vollständig geklärt. So wurden in einer früheren PET-Studie keine signifikanten Unterschiede im Cerebellum zwischen Patienten und Kontrollgruppe aufgezeigt (Kuwert et al. 1990), während fMRT-Studien vereinzelt auch eine verstärkte Aktivierung des Cerebellums bei HD-Patienten gegenüber den gesunden Probanden berichteten (Clark et al. 2002). Allerdings gibt es strukturelle Auffälligkeiten bei an HD erkrankten Personen, welche Hinweise liefern, dass Beeinträchtigungen des Cerebellums eine stärkere

Rolle bei der Symptomatik der Erkrankung spielen (Fennema-Notestine et al. 2004).

Die in dieser Studie gefundenen Minderaktivierungen stützen die Hypothese, dass das Cerebellum bei der Entstehung der kognitiven Symptomatik des Morbus Huntington involviert ist. Das Cerebellum scheint durch viele kognitive Aufgaben aktiviert zu werden, dazu zählen unter anderem die Regulierung der Aufmerksamkeit, räumliches Gedächtnis und auch exekutive Funktionen wie Strategiewahl, logisches Denken und das verbale Arbeitsgedächtnis (Schmahmann 2004). Somit könnten die Aktivierungsunterschiede zwischen den beiden Gruppen im Cerebellum einen zusätzlichen Beitrag zur Erklärung eines Teils der neuropsychologischen Befunde wie z.B. die schlechteren Leistungen der Patienten bei den Aufmerksamkeitstests, der Zahlen- und Blockspanne als auch im WCST bieten. Allerdings weist das Cerebellum eine Vielzahl an anatomischen Verbindungen zum Kortex auf. So bestehen z.B. über die Pons Verbindungen zum präfrontalen Kortex und zum Lobus parietalis posterior (Schmahmann 2004) oder über den Thalamus zum präfrontalen Kortex (Middleton und Strick 2001). Somit besteht auch hier die Möglichkeit, dass die festgestellten Minderaktivierungen nicht durch eine im Cerebellum vorherrschende Pathologie verursacht sind, sondern durch Dysfunktionen in verbundenen Arealen bedingt sind. Zur Klärung dieser Prozesse könnten zukünftig auch hier insbesondere die Diffusion-Tensor-Bildgebung (Rosas et al. 2006) und „formale“ Konnektivitätsanalysen (Thiruvady et al. 2007) einen entscheidenden Beitrag leisten.

4.5 Korrelationen mit klinischen Parametern

Bei höchster Auslastung des Arbeitsgedächtnisses, d.h. bei Load-Stufe 3, konnte eine positive Korrelation der Aktivierung des linken Gyrus frontalis medius mit der Länge der CAG-Repeat-Sequenz, eine ebenfalls positive Korrelation der Aktivität des Gyrus frontalis inferior mit dem UHDRS-motor-score und eine negative Korrelation des Aktivierungsausmaßes im Gyrus frontalis inferior mit dem UHDRS-cognitive-score aufgezeigt werden. Auf den ersten Blick erscheinen diese Ergebnisse im Widerspruch zur Hypothese zu stehen, dass weniger betroffene Individuen eine höhere kortikale Aktivität zeigen sollten. Indessen können diese Ergebnisse auch als Hinweis darauf gewertet werden, dass klinisch stärker betroffene Patienten bestimmte Hirnareale zur Kompensation von andernorts

lokalisierten Dysfunktionen einsetzen. Derartige kompensatorische Aktivierungen wurden bereits in anderen Studien zu präsymptomatischen Mutationsträgern des Morbus Huntington postuliert. Feigin und Mitarbeiter fanden beispielsweise eine negative Korrelation zwischen regionalem zerebralen Blutfluss und der Leistung in einem Test zum Erlernen motorischer Abläufe und diskutierten diesen Befund im Sinne einer kompensatorischen Aktivierung des betroffenen Areals (Feigin et al. 2006). Somit könnten die Korrelationsergebnisse dieser Studie darauf hinweisen, dass die Patienten mit zunehmender kognitiver und motorischer Leistungsminderung versuchten, ein kognitives Defizit durch eine – wenngleich auf Verhaltensebene jedoch nicht hinreichende – Überaktivierung im Gyrus frontalis inferior zu kompensieren.

Eine positive Korrelation von rechts cerebellärem Aktivitätsniveau auf Load-Stufe 3 und dem UHDRS-cognitive-score scheint unter Berücksichtigung der oben beschriebenen Rolle des Cerebellums bei kognitiven Vorgängen plausibel, wenngleich prinzipiell eine Korrelation nicht zwingend auf Kausalität hinweist. Ein funktionierendes Cerebellum führt, wie zuvor aufgeführt, zu einer besseren kognitiven Leistung und somit zu einem höheren Score im betreffenden UHDRS-Unterbereich. Im Einklang dazu findet sich bei Load-Stufe 1 eine negative Korrelation cerebellärer Aktivität mit der Länge der CAG-Repeat-Sequenz. Weniger betroffene Patienten scheinen somit das Cerebellum stärker zu aktivieren. Eine positive Korrelation der cerebellären Aktivierung bei load 3 mit der Zeitdauer motorischer Symptome stellt dahingehend allerdings einen scheinbaren Widerspruch dar. Der Befund ist insofern kontraintuitiv, als dass gerade bei länger andauernder Erkrankung ein stärkerer Niedergang cerebellärer Nervenzellen und somit eine zunehmende Minderaktivierung zu erwarten gewesen wäre. Analog zur Interpretation der Korrelation zwischen klinischen Parametern und der Aktivierung im präfrontalen Kortex kann hierbei ein kompensatorischer Mechanismus vermutet werden, der jedoch im Rahmen einer geplanten Nachfolgeuntersuchung einer Replikation bedarf.

4.6 Methodische Caveats

Eine potentielle Einschränkung der Aussagekraft der vorliegenden Arbeit könnte im Fehlen einer altersgematchten Kontrollgruppe für die Patientengruppe begründet sein. Da die Kontrollgruppe gleichzeitig als Vergleichskollektiv für eine Kohorte präsymptomatischer Mutationsträger der HD Genmutation herangezogen wurde (Wolf et al. 2007b), ergaben sich daraus die unterschiedlichen Altersstrukturen der beiden Vergleichsgruppen. Dies wurde jedoch durch Einbeziehung des Alters als Kovariate in den Zwischengruppenvergleichen sowie in einer post-hoc Analyse durch einen zweiten Zwischengruppenvergleich unter Verwendung einer altersgematchten Kontrollprobandensubgruppe (n=10, 4m, 6f, Altersunterschied $p>0,23$) ausreichend berücksichtigt. Die nachgeschaltete altersgematchte Subgruppenanalyse konnte die zuvor diskutierten neuropsychologischen, wie auch die volumetrischen und die funktionellen Ergebnisse ohne Änderung der Hauptbefunde bestätigen.

Ein weiterer möglicher Einwand wäre die Behauptung, dass die beobachteten funktionellen Aktivierungsunterschiede bei Patienten mit neuropsychiatrischen Störungen lediglich durch die schlechtere Aufgabenleistung bei höheren Schwierigkeitsgraden bedingt sind (Weinberger et al. 1996). Dieses Argument kann allerdings nicht auf das ereigniskorrelierte Design der vorliegenden Arbeit angewendet werden. Die funktionelle Analyse schloss inkorrekt beantwortete Aufgaben aus und berücksichtigte diese Daten als potentielle konfundierende Variablen. Somit können die beobachteten funktionellen Defizite nicht als reine Begleiterscheinung der beeinträchtigten kognitiven Leistungsfähigkeit abgetan werden, sondern können vielmehr als erkrankungsbedingt gewertet werden.

5 Zusammenfassung

Morbus Huntington ist eine genetisch bedingte neurodegenerative Erkrankung, welche auf der Expansion einer Trinukleotid-Sequenz beruht. Charakteristischerweise zeigen sich klinisch objektivierbare Symptome im mittleren Erwachsenenalter. Die Symptomentrias mit motorischen, psychiatrischen und kognitiven Einbußen gilt als typisch für die Erkrankung.

Ergebnisse vorausgegangener Studien zur funktionellen Bildgebung exekutiver Funktionen bei von Morbus Huntington betroffenen Patienten weisen auf funktionelle Abweichungen in verschiedenen kortikalen Regionen hin. Indessen sind die Daten über die neuronalen Mechanismen des verbalen Arbeitsgedächtnisses bei dieser Erkrankung spärlich.

Ziel dieser Studie war es, die funktionelle Neuroanatomie des Arbeitsgedächtnisses von Huntington-Patienten im Vergleich zu einer Gruppe gesunder Kontrollprobanden zu untersuchen.

Die Studie verwendete die Methode der ereigniskorrelierten funktionellen Magnet-Resonanz-Tomographie (fMRT) und eine bereits mehrfach validierte parametrisch konzipierte Aufgabe zum verbalen Arbeitsgedächtnis, um Aufrechterhaltungs- und Manipulationsvorgänge während Arbeitsgedächtnisleistungen in einer gesunden Kontrollgruppe (n=16) und in einer Gruppe von Huntington-Patienten (n=12) zu untersuchen. Der Einsatz eines ereigniskorrelierten Verfahrens erlaubte es, von den Probanden inkorrekt beantwortete Aufgaben von der Auswertung auszuschließen. Dies führte zu einer Kontrolle von genauigkeits-bezogenen Störvariablen. Weiterhin wurde mittels voxel-basierter Morphometrie untersucht, inwiefern vor allem kortikale Aktivierungsdefizite möglicherweise durch Volumenänderungen der grauen Substanz überlagert werden. Eine umfassende neuropsychologische Testbatterie diente der weiteren Charakterisierung des Studienkollektives.

Die Erkrankung war bei allen Mitgliedern der Patientengruppe molekulargenetisch gesichert. Um die Durchführbarkeit der Tests zu gewährleisten wurden ausschließlich Patienten in frühen klinischen Krankheitsstadien in die Studie eingeschlossen.

Das neuropsychologische Testprofil zeigte signifikante Gruppenunterschiede in den aufmerksamkeitsbezogenen Tests, bei Beanspruchung des räumlichen und verbalen Arbeitsgedächtnisses und in der exekutiven Domäne. Auch bei den Verhaltensdaten, welche während des fMRT-Experiments erhoben wurden, fanden sich über alle Schwierigkeitsstufen im verbalen Arbeitsgedächtnis im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden langsamere Reaktionen und mehr Fehler bei Huntington-Patienten. Funktionell waren in der erkrankten Gruppe bei höheren Schwierigkeitsgraden verminderte Aktivierungen im linken dorso- und ventrolateralen präfrontalen Kortex, dem linken inferioren parietalen Kortex, dem linken Putamen und dem rechten Cerebellum festzustellen. Die voxel-basierte Morphometrie zeigte signifikante Volumenunterschiede in der grauen Substanz von bilateralem Nc. caudatus und Thalamus sowie inferior parietal und lateral präfrontal gelegenen Regionen im Vergleich zum gesunden Kontrollkollektiv. Eine weitere Analyse der Daten unter Verwendung einer aus diesen Daten errechneten volumetrischen Maske zeigte keinen Einfluss volumetrischer Veränderungen auf die während der Arbeitsgedächtnisaufgabe gemessenen Aktivierungsunterschiede in kortikalen Arealen.

In der Gesamtwertung der Verhaltensdaten und der magnetresonanztomographischen Befunde weisen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit auf fehlerhafte kortikale Funktionen bei Huntington Patienten in speziellen arbeitsgedächtnisbezogenen Schaltkreisen hin, welche mit kognitiven Kontrollvorgängen und subvokalen verbalen Artikulationsprozessen assoziiert sind. Möglicherweise liegen eine Störung dieser funktionellen Netzwerke und eine beeinträchtigte Funktion des dorsolateralen präfrontalen Kortex den manifesten kognitiven Defiziten und Verhaltensstörungen in späteren Erkrankungsstadien des Morbus Huntington zugrunde.

6 Literaturverzeichnis

1. Alexander G, DeLong M,, Strick P: Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Ann Rev Neurosci* 9: 357-381 (1986)
2. Ashburner J, Friston KJ: Voxel-based morphometry - the methods. *NeuroImage* 11: 805-821 (2000)
3. Awh E, Smith EE, Jonides J, Schumacher EH, Koeppe RA, Katz S: Dissociation of storage and rehearsal in verbal working memory: evidence from positron emission tomography. *Psychol Sci* 7: 25-31 (1996)
4. Aylward EH, Li Q, Stine OC, Ranen N, Sherr M, Barta PE, Bylsma FW, Pearlson GD, Ross CA: Longitudinal change in basal ganglia volume in patients with Huntington's disease. *Neurology* 48: 394-399 (1997)
5. Bäckman L, Robins-Wahlin TB, Lundin A, Ginovart N, Farde L: Cognitive deficits in Huntington's disease are predicted by dopaminergic PET markers and brain volumes. *Brain* 120: 2207-2217 (1997)
6. Baddeley AD: Short-term memory for word sequences as a function of acoustic, semantic and formal similarity. *Q J Exp Psychol* 18: 362–365 (1966a)
7. Baddeley AD: The influence of acoustic and semantic similarity on long-term memory for word sequences. *Q J Exp Psychol* 18, 302–309 (1966b)
8. Baddeley AD, Hitch G: Working memory. In: Bower GA (Hrsg) *The psychology of learning and motivation*. Academic Press, New York, S. 47-89 (1974)
9. Baddeley AD, Thomson N, Buchanan M: Word length and the structure of short-term memory. *J Verbal Learn Verbal Behav* 14: 575–589 (1975)
10. Baddeley AD: The fractionation of working memory. *Proc Natl Acad Sci USA* 93: 13468-13472 (1996)
11. Baddeley AD, Logie RH: Working memory: The multiple-component model. In Miyake A, Shah P (Hrsg) *Models of Working Memory: Mechanisms of Active Maintenance and Executive Control*, Cambridge University Press, Cambridge S. 28-61 (1999)
12. Baddeley AD: The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends Cogn Sci* 4: 417–423 (2000)
13. Baddeley AD: Working memory: looking back and looking forward. *Nat Rev Neurosci* 4: 829-839 (2003)
14. Bamford KA, Caine ED, Kido DK, Cox C, Shoulson I: A prospective evaluation of cognitive decline in early Huntington's disease: functional and radiographic correlates. *Neurology* 45: 1867-1873 (1995)

15. Barratt ES, Patton JH: Impulsivity: cognitive, behavioral and psychophysiological correlates. In: Zuckermann M (Hrsg) Biological bases of sensation seeking, impulsivity and anxiety, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, Hillsdale, S. 77-121 (1983)
16. Bäuml G: Farbe-Wort-Interferenztest nach J. R. Stroop (FWIT), Handanweisung (1985)
17. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J: An inventory for measuring depression. Arch Gen Psychiatry 4: 561-571 (1961)
18. Berent S, Giordani B, Lehtinen S, Markel D, Penney JB, Buchtel HA, Starosta-Rubinstein S, Hichwa R, Young AB: Positron emission tomographic scan investigations of Huntington's disease: cerebral metabolic correlates of cognitive function. Ann Neurol 23: 541-546 (1988)
19. Blumberg HP, Leung HC, Skudlarski P, Lacadie CM, Fredericks CA, Harris BC, Charney DS, Gore JC, Krystal JH, Peterson BS: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study of Bipolar Disorder: State- and Trait-Related Dysfunction in Ventrolateral Prefrontal Cortices. Arch Gen Psychiatry 60: 601-609 (2003)
20. Boynton GM, Engel SA, Glover GH, Heeger DJ: Linear systems analysis of functional magnetic resonance imaging in human V1. J Neurosci 16: 4207-4221 (1996)
21. Brandt J, Bylsma FW, Gross R, Stine OC, Ranen N, Ross CA: Trinucleotide repeat length and clinical progression in Huntington's disease. Neurology 46:527-531 (1996)
22. Brandt J, Folstein SE, Wong DF, Links J, Dannals RF, McDonnell-Sill A, Starkstein S, Anders P, Strauss ME, Tune LE: D2 receptors in Huntington's disease: positron emission tomography findings and clinical correlates. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2: 20-27 (1990)
23. Braver TS, Cohen JD, Nystrom LE, Jonides J, Smith EE, Noll DC: A parametric study of prefrontal cortex involvement in human working memory. NeuroImage 5: 49-62 (1997)
24. Brewer JB, Zhao Z, Desmond JE, Glover GH, Gabrieli JDE: Making memories: brain activity that predicts how well visual experience will be remembered. Science 281: 1185-1187 (1998)
25. Butters N, Sax D, Montgomery K, Tarlow S: Comparison of the neuropsychological deficits associated with early and advanced Huntington's disease. Arch Neurol 35: 585-589 (1978)
26. Butters N, Wolfe J, Granholm E, Martone M: An assessment of verbal recall, recognition and fluency abilities in patients with Huntington's disease. Cortex 22: 11-32 (1986)

27. Callicott JH, Mattay VS, Verchinski BA, Marenco S, Egan MF, Weinberger DR: Complexity of prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia: more than up or down. *Am J Psychiatry* 160: 2209-2215 (2003)
28. Champod AS, Petrides M: Dissociable roles of the posterior parietal and the prefrontal cortex in manipulation and monitoring processes. *Proc Natl Acad Sci USA* 104: 14837-14842 (2007)
29. Clark VP, Lai S, Deckel AW: Altered functional MRI response in Huntington's disease. *NeuroReport* 13: 703-706 (2002)
30. Claus JJ, Mohr E: Attentional deficits in Alzheimer's, Parkinson's, and Huntington's diseases. *Acta Neurol Scand* 93: 346-351 (1996)
31. Comalli PE Jr., Wapner S, Werner H: Interference effects of Stroop colour-word test in childhood, adulthood and aging. *J Genet Psychol* 100: 47-53 (1962)
32. Conrad R: Acoustic confusion in immediate memory. *B J Psychol* 55: 75-84 (1964)
33. Conrad R, Hull AJ: Information, acoustic confusion and memory span. *B J Psychol* 55: 429-432 (1964)
34. Craufurd D, Snowden J: Neuropsychological and neuropsychiatric aspects of Huntington's disease. In: Harper P, Bates G, Jones L (Hrsg) *Huntington's disease*, 3. Auflage, Oxford University Press, Oxford, S. 62-94 (2002)
35. Curtis CE, D'Esposito M: The effects of prefrontal lesions on working memory performance and theory. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience* 4: 528-539 (2004)
36. D'Esposito M, Postle BR, Ballard D, Lease J: Maintenance versus manipulation of information held in working memory: an event-related fMRI study. *Brain Cogn* 41: 66-86 (1999a)
37. D'Esposito M, Zarahn E, Aguirre GK: Event-related functional MRI: implications for cognitive psychology. *Psychol Bull* 125: 155-164 (1999b)
38. Dale AM, Buckner RL: Selective averaging of rapidly presented individual trials using fMRI. *Hum Brain Mapp* 5: 329-340 (1997)
39. Deckel AW, Weiner R, Sziget D, Clark V, Vento J: Altered patterns of regional cerebral blood flow in patients with Huntington's disease: a SPECT study during rest and cognitive or motor activation. *J Nucl Med* 41: 773-780 (2000)
40. Della Sala S, Gray C, Baddeley AD, Allamano N, Wilson L: Pattern span: a tool for unwelding visuo-spatial memory. *Neuropsychologia* 37: 1189-1199 (1999)

41. Desmond JE, Gabrieli JDE, Wagner AD, Ginier BL, Glover GH: Lobular Patterns of Cerebellar Activation in Verbal Working-Memory and Finger-Tapping Tasks as Revealed by Functional MRI. *J Neurosci* 15: 9675-9685 (1997)
42. Dierks T, Linden DE, Hertel A, Gunther T, Lanfermann H, Niesen A, Frölich L, Zanella FE, Hör G, Goebel R, Maurer K: Multimodal imaging of residual function and compensatory resource allocation in cortical atrophy: a case study of parietal lobe function in a patient with Huntington's disease. *Psychiatry Res* 90: 67-75 (1999)
43. Duvernoy HM: *The human brain.*, Vol. 2., Springer, Wien, New York (1999)
44. European Huntington's Disease Network; EHDN: PREDICT auf: <http://www.euro-hd.net/html/predict> (2006a)
45. European Huntington's Disease Network; EHDN: REGISTRY auf: <http://www.euro-hd.net/html/registry> (2006b)
46. Evans AC, Collins DL, Mills SR, Brown ED, Kelly RL, Peters TM: 3D statistical neuroanatomical models from 305 MRI volumes. *Nucl Sci Symp Med Imag Conf Proc* 3; 1813-1817 (1993)
47. Feigin AS, Ghilardi MF, Huang C, Yilong M, Carbon M, Guttmann M, Paulsen JS, Ghez CP, Eidelberg D: Preclinical Huntington's disease: Compensatory brain responses during learning. *Ann Neurol* 59: 53-59 (2006)
48. Fennema-Notestine C, Archibald SL, Jacobson MW, Corey-Bloom J, Paulsen JS, Peavy GM, Gamst AC, Hamilton JM, Salmon DP, Jernigan TL: In vivo evidence of cerebellar atrophy and cerebral white matter loss in Huntington disease. *Neurology* 63: 989-995 (2004)
49. Fiez JA: Cerebellar Contributions to Cognition. *Neuron* 16: 13-15 (1996)
50. Friston KJ, Ashburner J, Frith CD, Poline JB, Heather JD, Frackowiak RSJ: Spatial registration and normalization of images. *Hum Brain Mapp* 2: 165-189 (1995a)
51. Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline JB, Frith CD, Frackowiak RSJ: Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Hum Brain Mapp* 2: 189-210 (1995b)
52. Friston KJ: Schizophrenia and the disconnection hypothesis. *Acta Psychiatr Scand* 395: 68-70 (1999)
53. 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. Auflage, Academic Press, London, S. 599-634 (2003)

54. Funahashi S, Bruce CJ, Goldman-Rakic PS: Dorsolateral prefrontal lesions and oculomotor delayed-response performance: Evidence for mnemonic "scotomas". *J Neurosci* 13: 1479-1497 (1993)
55. Gaser C: VBM-Toolboxes. Auf: <http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm> (Download am 31.10.2007)
56. Georgiou N, Bradshaw JL, Phillips JG, Bradshaw JA, Chiu E: The Simon effect and attention deficits in Gilles de la Tourette's syndrome and Huntington's disease. *Brain* 118: 1305-1318 (1995)
57. Georgiou-Karistianis N, Sritharan A, Farrow M, Cunnington R, Stout J, Bradshaw J, Churchyard A, Brawn TL, Chua P, Chiu E, Thiruvady D, Egan G: Increased cortical recruitment in Huntington's disease using a Simon task. *Neuropsychologia* 45: 1791-1800 (2007)
58. Gold JM, Carpenter C, Randolph C, Goldberger TE, Weinberger DR: Auditory working memory and Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 54: 159-165 (1997)
59. Goldberg TE, Berman KF, Mohr E, Weinberger DR: Regional cerebral blood flow and cognitive function in Huntington's disease and schizophrenia. A comparison of patients matched for performance on a prefrontal-type task. *Arch Neurol* 47: 418-422 (1990)
60. Goldman-Rakic PS: Circuitry of the prefrontal cortex and the regulation of behavior by representational memory. In: Mountcastle VB, Plum F, Geiger SR (Hrsg) *Handbook of Neurobiology*, American Psychological Society, Bethesda, S. 373-417 (1987)
61. Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ, Frackowiak RSJ: A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *NeuroImage* 14: 21-36 (2001)
62. Good CD, Scahill RI, Fox NC, Ashburner J, Friston KJ, Chan D, Crum WR, Rossor MN, Frackowiak RSJ: Automatic differentiation of anatomical patterns in the human brain: validation with studies of degenerative dementias. *NeuroImage* 17: 29-46 (2002)
63. Group HS: Unified Huntington's Disease Rating Scale: reliability and consistency. *Movement Disorders* 11: 136-142 (1996)
64. Habel U, Fink GR: Planung und Umsetzung experimenteller Paradigmen. In: Schneider F, Fink GR (Hrsg) *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*, Springer Medizin, Heidelberg, S. 115-132 (2007)
65. Harris GJ, Pearlson GD, Peyser CE, Aylward EH, Roberts J, Barta PE, Chase GA, Folstein SE: Putamen volume reduction on magnetic resonance imaging exceeds caudate changes in mild Huntington's disease. *Ann Neurol* 31: 69-75 (1992)

66. Harris GJ, Aylward EH, Peyser CE, Pearlson GD, Brandt J, Roberts-Twillie JV, Barta PE, Folstein SE: Single photon emission computed tomographic blood flow and magnetic resonance volume imaging of basal ganglia in Huntington's disease. *Arch Neurol* 53: 316-324 (1996)
67. Hasselbalch SG, Oberg G, Sorensen SA, Andersen AR, Waldemar G, Schmidt JF, Fenger K, Paulson OB: Reduced regional cerebral blood flow in Huntington's disease studied by SPECT. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55: 1018-1023 (1992)
68. Ho AK, Sahakian BJ, Brown RG, Barker RA, Hodges JR, Ané MN, Snowden J, Thompson J, Esmonde T, Gentry R, Moore JW, Bodner T: Profile of cognitive progression in early Huntington's disease. *Neurology* 61: 1702-1706 (2003)
69. Holmes AP, Friston KJ: Generalisability, random effects and population inference. *NeuroImage* 4: 754 (1998)
70. Jonides J, Smith EE, Koeppe RA, Awh E, Minoshima S, Mintum MA: Spatial working memory in humans as revealed by PET. *Nature* 363: 623-625 (1993)
71. Jonides J, Schumacher EH, Smith EE, Koeppe RA, Awh E, Reuter-Lorenz PA, Marshuetz C, Willis CR: The Role of Parietal Cortex in Verbal Working Memory. *J Neurosci* 18: 5026-5034 (1998a)
72. Jonides J, Smith EE, Marshuetz C, Koeppe RA, Reuter-Lorenz PA: Inhibition in verbal working memory revealed by brain activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 95: 8410-8413 (1998b)
73. Josephs O, Turner R, Friston K: Event-related fMRI. *Hum Brain Mapp* 5: 243-248 (1997)
74. Josephs O, Henson RN: Event-related functional magnetic resonance imaging: modelling, inference and optimization. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 354: 1215-1228 (1999)
75. Kassubek J, Juengling FD, Kioschies T, Henkel K, Karitzky J, Kramer B, Ecker D, Andrich J, Saft C, Kraus P, Aschoff AJ, Ludolph AC, Landwehrmeyer GB: Topography of cerebral atrophy in early Huntington's disease: a voxel based morphometric MRI study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75: 213-220 (2004)
76. 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)
77. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA: The positive and negative syndrome scale for schizophrenia. *Schizophr Bull* 13, 261-276 (1987)
78. Kellermann T, Piefke M: Gedächtnis. In: Schneider F, Fink GR (Hrsg) *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*, Springer Medizin, Heidelberg, S. 297-308 (2007)

79. Kim JS, Reading SAJ, Brashers-Krug T, Calhoun VD, Ross CA, Pearlson GD: Functional MRI study of a serial reaction time task in Huntington's disease. *Psychiatry Res* 131: 23-30 (2004)
80. 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 (2007)
81. Kochunov P, Fox P, Lancaster L, Tan LH, Amunts K, Zilles K, Marziotta J, Gao JH: Localized morphological brain differences between English-speaking Caucasians and Chinese-speaking Asians. *NeuroReport* 14: 961-964 (2003)
82. Kuwert T, Lange HW, Langen KJ, Herzog H, Aulich A, Feinendegen LE: Cortical and subcortical glucose consumption measured by PET in patients with Huntington's disease. *Brain* 113: 1405-1423 (1990)
83. Lange KW, Sahakian BJ, Quinn NP, Marsden CD, Robbins TW: Comparison of executive and visuospatial memory function in Huntington's disease and dementia of Alzheimer type matched for degree of dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 58: 598-606 (1995)
84. Lawrence AD, Sahakian BJ, Robbins TW: Cognitive functions and corticostriatal circuits: insights from Huntington's disease. *Trends Cogn Sci* 2: 379-388 (1998)
85. Lawrence AD, Watkins LH, Sahakian BJ, Hodges JR, Robbins TW: Visual object and visuospatial cognition in Huntington's disease: implications for information processing in corticostriatal circuits. *Brain* 123: 1349-1364 (2000)
86. Logothetis NK, Pauls J, Augath M, Trinath T, Oeltermann A: Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature* 412: 150-157 (2001)
87. Manoach DS: Prefrontal cortex dysfunction during working memory performance in schizophrenia: reconciling discrepant findings. *Schizophr Res* 60: 285-298 (2003)
88. Martin WRW, Clark C, Ammann W, Stoessl AJ, Shtybel W, Hayden MR: Cortical glucose metabolism in Huntington's disease. *Neurology* 42: 223 (1992)
89. Menon V, Adleman NE, White CD, Glover GH, Reiss AL: Error-related brain activation during a Go/NoGo response inhibition task. *Hum Brain Mapp* 12: 131-143 (2001)
90. Middleton FA, Strick PL: Cerebellar Projections to the Prefrontal Cortex of the Primate. *J Neurosci* 15: 700-712 (2001)
91. Miller EK, Cohen JD: An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci* 24: 167-202 (2001)

92. Miyake A, Shah P In: Miyake A, Shah P (Hrsg) *Models of Working Memory: Mechanisms of Active Maintenance and Executive Control*, Cambridge University Press, New York, S. 28-61 (1999)
93. Montoya A, Price BH, Menear M, Lepage M: Brain imaging and cognitive dysfunctions in Huntington's disease. *J Psychiatry Neurosci* 31: 21-29 (2006)
94. Murray DJ: Articulation and acoustic confusability in short-term memory. *J Exp Psychol* 78: 679–684 (1968).
95. 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)
96. Nelson HE: A modified card sorting test sensitive to frontal lobe deficits. *Cortex* 12: 313-324 (1976)
97. Norman DA, Shallice T: Attention to action: Willed and automatic control of behavior. In: Davidson RJ, Schwartz GE, Shapiro D (Hrsg) *Consciousness and Self Regulation: Advances in Research and Theory, Band 4*, Plenum, New York, S. 1-18 (1986)
98. Ogawa S, Lee TM, Nayak AS, Glynn P: Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Mag Reson Med* 14: 68-78 (1990)
99. Oldfield RC: The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9: 97-113 (1971)
100. O'Regan JK: Solving the real mysteries of visual-perception — the world as an outside memory. *Can J Psychol* 46: 461–488 (1992)
101. O'Regan JK, Rensink RA, Clark JJ: Changeblindness as a result of 'mudsplashes'. *Nature* 398: 34 (1999)
102. Owen AM, Herrod NJ, Menon DK, Clark JC, Downey SPMJ, Carpenter TA, Minhas PS, Turkheimer FE, Williams EJ, Robbins TW, Sahakian BJ, Petrides J, Pickard JD: Redefining the functional organization of working memory processes within human lateral prefrontal cortex: *Eur J Neurosci* 11: 567-574 (1999)
103. Owen AM, Stern CE, Look RB, Tracey I, Rosen BR, Petrides M: Functional organization of spatial and nonspatial working memory processing within the human lateral frontal cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 95: 7721-7726 (1998)
104. Paulesu E, Frith CD, Frackowiak RSJ: The neural correlates of the verbal component of working memory. *Nature* 362: 342-345 (1993)
105. Paulsen JS, Butters N, Sadek JR, Johnson SA, Salmon DP, Swerdlow NR, Swenson MR: Distinct cognitive profiles of cortical and subcortical dementia in advanced illness. *Neurology* 45: 951-956 (1995)

106. 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)
107. Pavese N, Andrews TC, Brooks DJ, Ho AK, Rosser AE, Barker RA, Robbins TW, Sahakian BJ, Dunnett SB, Piccini P: Progressive striatal and cortical dopamine receptor dysfunction in Huntington's disease: a PET study. *Brain* 126: 1127-1135 (2003)
108. Perlstein WM, Carter CS, Barch DM, Baird JW: The stroop task and attention deficits in schizophrenia: a critical evaluation of card and single-trial Stroop methodologies. *Neuropsychology* 12: 414-425 (1998)
109. Pickering SJ: Cognitive approaches to the fractionation of visuo-spatial working memory. *Cortex* 37: 470-473 (2001)
110. Posner MI, Petersen SE, Fox PT, Raichle ME: Localization of cognitive operations in the human brain. *Science* 240: 1627-1632 (1988)
111. Ravizza SM, McCormick CA, Schlerf JE, Justus T, Ivry RB, Fiez JA: Cerebellar damage produces selective deficits in verbal working memory. *Brain* 129: 306-320 (2006)
112. Rosas HD, Koroshetz WJ, Chen YI, Skeuse C, Vangel M, Cudkovicz ME, Caplan K, Marek K, Seidman LJ, Makris N, Jenkins BG, Goldstein JM: Evidence for more widespread cerebral pathology in early HD: an MRI-based morphometric analysis. *Neurology* 60: 1615-1620 (2003)
113. 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)
114. Rosas HD, Tuch DS, Hevelone ND, Zaleta AK, Vangel M, Hersch SM, Salat DH: Diffusion tensor imaging in presymptomatic and early Huntington's disease: selective white matter pathology and its relationship to clinical measures. *Mov Disord* 21: 1317-1325 (2006)
115. Rypma B, Berger JS, D'Esposito M: The influence of working-memory demand and subject performance on prefrontal cortical activity. *J Cogn Neurosci* 14: 721-731 (2002)
116. Schmahmann JD: Disorders of the Cerebellum: Ataxia, Dysmetria of Thought, and the Cerebellar Cognitive Affective Syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 16: 367-378 (2004)
117. Sheridan MA, Hinshaw S, D'Esposito M: Efficiency of the prefrontal cortex during working memory in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 46: 1357-1366 (2007)

118. Shoulson I, Fahn S: Huntington's disease: clinical care and evaluation. *Neurology* 29: 1-3 (1979)
119. Simons DJ, Levin DT: Change blindness. *Trends Cogn Sci* 1: 261–267 (1997)
120. Smith EE, Jonides J, Koeppe RA, Awh E, Schumacher EH, Minoshima S: Spatial versus object working memory: PET investigations. *J Cogn Neurosci* 7: 337–356 (1995)
121. Smith EE, Jonides J, Koeppe RA: Dissociating verbal and spatial working memory using PET. *Cereb Cortex* 6: 11–20 (1996)
122. Smyth MM, Pendleton LR: Space and movement in working memory. *Q J Exp Psychol* 42A: 291–304 (1990)
123. Spitzer M, Franke B, Walter H, Buechler J, Wunderlich AP, Schwab M, Kovar KA, Hermle L, Grön G: Enantio-selective cognitive and brain activation effects of N-ethyl-3,4-methylenedioxy-amphetamine in humans. *Neuropharmacology* 41: 263-271 (2001)
124. Sprengelmeyer R, Lange H, Hömberg V: The pattern of attentional deficits in Huntington's disease. *Brain* 118: 145-152 (1995)
125. Sprengelmeyer R, Young AW, Calder AJ, Karnat A, Lange H, Hömberg V, Perrett DI, Rowland D: Loss of disgust. Perception of faces and emotions in Huntington's disease. *Brain*, 119: 1647-1665 (1996)
126. Starkstein SE, Brandt J, Bylsma F, Peyser C, Folstein M, Folstein SE: Neuropsychological correlates of brain atrophy in Huntington's disease: a magnetic resonance imaging study. *Neuroradiology* 34: 487-489 (1992)
127. Stehling MK, Turner R, Mansfield P: Echo-planar imaging: magnetic resonance imaging in a fraction of a second. *Science* 254: 43-50 (1991)
128. Stroop JR: Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol* 18: 643-662 (1935)
129. Talairach J, Tournoux P: Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. New York: Thieme Medical Publishers, S. 37-110 (1988)
130. Tanahashi N, Meyer JS, Ishikawa Y, Kandula P, Mortel KF, Rogers RL, Gandhi S, Walker M: Cerebral blood flow and cognitive testing correlate in Huntington's disease. *Arch Neurol* 42: 1169-1175 (1985)
131. Thiruvady DR, Georgiou-Karistianis N, Egan GF, Ray S, Sritharan A, Farrow M, Chrchyard A, Chua P, Bradshaw J, Brawn TL, Cunnington R: Functional connectivity of the prefrontal cortex in Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78: 127-133 (2007)

132. Vazquez AL, Noll DC: Nonlinear aspects of the BOLD response in functional MRI. *NeuroImage* 7: 108-118 (1998)
133. Voermans NC, Petersson KM, Daudey L, Weber B, van Spaendonck KP, Kremer HPH, Fernández G: Interaction between the human hippocampus and the caudate nucleus during route recognition. *Neuron* 43: 427-435 (2004)
134. Vonsattel JP, Meyers RH, Stevens TJ, Ferrante RJ, Bird ED, Richardson EP Jr: Neuropathological classification of Huntington's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 44: 559-577 (1985)
135. Wagner AT, Schacter DL, Rotte M, Koustaal W, Maril A, Dale AM, Rosen BR, Buckner RL: Building memories: remembering and forgetting of verbal experiences as predicted by brain activity. *Science* 281: 1181-1191 (1998)
136. Walter H, Vasic N, Höse A, Spitzer M, Wolf RC: Working memory dysfunction in schizophrenia compared to healthy controls and patients with depression: evidence from event-related fMRI. *NeuroImage* 35: 1551-1561 (2007a)
137. Walter H, Wolf RC, Spitzer M, Vasic N: Increased left prefrontal activation in patients with unipolar depression: An event-related, parametric, performance controlled fMRI study. *J Aff Disorders* 101: 175-185 (2007b)
138. Weinberger DR, Berman KF, Iadarola M, Driesen N, Zec RF: Prefrontal cortical blood flow and cognitive function in Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51: 94-104 (1988)
139. Weinberger DR, Berman KF, Frith C: Prefrontal Function in Schizophrenia: Confounds and Controversies [and Discussion]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 351: 1495-1503 (1996)
140. Wellcome Department of Imaging Neuroscience University College London, Great Britain: Statistical Parametric Mapping SPM2. Auf: <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm2/> (Download am 31.10.2007)
141. Wohlschläger A, Kellermann T, Habel U: Datenanalyse: Vorverarbeitung, Statistik und Auswertung. In: Schneider F, Fink GR (Hrsg) *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*, Springer Medizin, Heidelberg, S. 133-148 (2007)
142. Wolf RC: Präfrontale Funktionen in der Schizophrenie: Eine Untersuchung des verbalen Arbeitsgedächtnisses mittels funktioneller Magnetresonanztomografie. *Med Dissertation, Universität Ulm* (2005)
143. Wolf RC, Vasic N, Walter H: Das Arbeitsgedächtniskonzept in der Schizophrenie: Überblick und Ausblick. *Fortschr Neurol Psychiatr* 73: 1-20 (2005)
144. Wolf RC, Walter H: Evaluation of a novel event-related parametric fMRI paradigm investigating prefrontal function. *Psychiatry Res* 140: 73-83 (2005)

145. Wolf RC, Vasic N, Walter H: Differential activation of ventrolateral prefrontal cortex during working memory retrieval. *Neuropsychologia* 44: 2558-2563 (2006)
146. Wolf RC, Vasic N, Höse A, Spitzer M, Walter H: Changes over time in frontotemporal activation during a working memory task in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 91: 141-150 (2007a)
147. 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 (2007b)
148. Wolf RC, Vasic N, Schönfeldt-Lecuona C, Ecker D, Landwehrmeyer GB: Funktionelle Bildgebung kognitiver Prozesse bei M.-Huntington-Patienten und präsymptomatischen Mutationsträgern. *Nervenarzt* 79: 408-420 (2008)
149. Worsley KJ: FMRISTAT: A general statistical analysis of fMRI data. Auf: <http://www.math.mcgill.ca/keith/fmristat/figs/fighrf0.jpg> (Download am 20.02.2008)
150. Zakzanis KK: The subcortical dementia of Huntington's disease. *J Clin Exp Neuropsychol* 20: 565-578 (1998)
151. Zimmermann P, Fimm B: Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP), PC-gestütztes Programm, Version 1.02, Psytest , Freiburg/Breisgau (1993)

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei all jenen bedanken, die mich während der Arbeit an meiner Dissertation unterstützt und zu ihrem Gelingen beigetragen haben:

Allen Patienten und Probanden, die das Forschungsprojekt durch ihre motivierte Teilnahme unterstützten und ermöglichten.

Herrn Prof. Dr. med. Dr. phil. Manfred Spitzer für die freundliche Unterstützung und die Möglichkeit in seiner Abteilung zu promovieren.

Herrn Dr. med. Christian Wolf für die äußerst nette und kompetente Betreuung, seine beständige Erreichbarkeit beim Auftreten jedweder Fragen, sowie seine konstruktive Kritik.

Mein Dank gilt außerdem allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Abteilung Psychiatrie III der Universität Ulm, insbesondere Herrn Dr. med. Nenad Vasic für seine Unterstützung bei der Durchführung der Messungen, sowie Herrn Prof. Dr. Georg Grön für seine Hilfe bei Fragen zur Datenauswertung.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Huntington-Ambulanz der Universität Ulm, allen voran bei Herrn Prof. Dr. med. Bernhard Landwehrmeyer und Herrn Dr. med. Daniel Ecker für die Motivation der Patienten zur Teilnahme an dieser Studie.

Meinen Eltern danke ich sehr herzlich für die langjährige Unterstützung und ihre Geduld.