
**Inauguraldissertation
zur Erlangung des akademischen Doktorgrades (Dr. phil.)
im Fach Psychologie
an der Fakultät für Verhaltens- und
Empirische Kulturwissenschaften
der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**

Titel der Dissertation
*Kognitive Reserve: Klinische Erfassung, Wirkung
und zerebrale Äquivalente bei leichter kognitiver Beeinträchtigung
und Alzheimer Demenz*

vorgelegt von
Nadeshda Andrejeva
(geb. Urbanowitsch)

Jahr der Einreichung
2016

Dekanin: Prof. Dr. Birgit Spinath
Berater/in: Prof. Dr. Johannes Schröder, Prof. Dr. Sabina Pauen

Danksagung

Im Laufe der Erstellung der vorliegenden Arbeit wurde ich von vielen Menschen begleitet, inspiriert und unterstützt, denen an dieser Stelle herzlicher Dank gebührt.

Als Erstes möchte ich mich bei meinem Erstbetreuer Herrn Prof. Dr. med. Johannes Schröder bedanken, der mich in den letzten Jahren auf vielfältige Weise unterstützt und immer fachkundig und motivierend begleitet hat. Weiterer Dank gilt Frau Prof. Dr. Pauen für Ihre Bereitschaft, meine Arbeit als Zweitgutachterin zu betreuen. Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Prof. Dr. med. Uwe Haberkorn für die Bereitstellung der FDG-PET Diagnostik sowie bei Herrn Prof. Dr. med. Giesel für die methodische Unterstützung. Dem Ministerium für Arbeit und Sozialordnung, Familien, Frauen und Senioren Baden-Württemberg gebührt Dank für die finanzielle Förderung des Forschungsprojekts „EVI-P Evaluation des Gesundheitszustands, der Lebensqualität und der medizinischen Versorgung von Menschen in Pflegeheimen“, die diese Arbeit ermöglicht hat.

Danken möchte ich auch allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Arbeitsgruppe Gerontopsychiatrie, in der ich mich in den letzten Jahren sehr wohl gefühlt habe und die viele der eingeschlossenen Patienten mit untersucht haben. Besondere Anerkennung gebührt dabei Dr. Maren Knebel, Dr. Magdalena Eva Kowoll und Dr. Christina Degen, die mit ihrer fachkundigen Kompetenz zu der Entstehung dieser Arbeit beigetragen haben sowie Gerd Rosenbaum, dessen gekonnte technische und menschliche Unterstützung Vieles in dieser Arbeit möglich machten. Bei Petra Wetzell und Claudia Frankenberg möchte ich mich für ihre emotionale Großzügigkeit und Empathie bedanken, mit welchen sie mich bei der Erstellung dieser Arbeit begleiteten. Ein ganz besonderer Dank gebührt für ihren immer schnellen Einsatz Rita Drokur.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meinen Freunden und meiner Familie bedanken. Ich danke Michael Stasch, Viktoria Tokareva und Natalia Dukart für ihre moralische Unterstützung und ihre starken Nerven während der gesamten Zeit. Herzlich danke ich meinen Eltern Marina Gerdt und Aleksandr Urbanowitsch, deren unendlicher Glaube an mich immer kraftspendend war. Schließlich gilt mein besonderer Dank meinem Mann Sergej Andrejev, der mir beim Schreiben dieser Arbeit immer unterstützend und engagiert zur Seite stand.

Inhalt

Danksagung	I
Tabellenverzeichnis	VI
Abbildungsverzeichnis	IX
Abkürzungsverzeichnis	XII
1 Einleitung	1
2 Demenzen	3
2.1 Definition	3
2.2 Prävalenz und Differenzialdiagnose.....	3
2.2.1 Vaskuläre Demenzen	4
2.2.2 Lewy-Körperchen-Demenz.....	4
2.2.3 Frontotemporale lobäre Demenzen	5
3 Alzheimer Demenz (AD) und leichte kognitive Beeinträchtigung (LKB)	7
3.1 AD	7
3.1.1 Pathogenese	7
3.1.2 Symptomatik und Verlauf	8
3.1.3 Diagnostik	10
3.2 LKB.....	12
3.2.1 Symptomatik und Verlauf	13
3.2.2 Diagnostik	14
3.2.2.1 Aging-associated cognitive decline	14
3.2.2.2 Mild cognitive impairment	14
3.3 Diagnostische Instrumente	17
3.3.1 Neuropsychologische Testung	17
3.3.1.1 Methode	17
3.3.1.2 Inhalte.....	17
a) Gedächtnis.....	17
b) Exekutive Funktionen	18
c) Sprache.....	19
d) Visuell-räumliche Fähigkeiten.....	19
3.3.2 Positronen-Emissions-Tomographie (PET).....	19
3.3.2.1 Funktionelle Veränderungen bei LKB im Sinne von MCI.....	20
3.3.2.2 Funktionelle Veränderungen bei AD	21
4 Kognitive Reserve	23
4.1 Passive Kompensation und zerebrale Reserve.....	23

4.1.1	Schutzfaktoren der zerebralen Reserve	26
4.1.1.1	Körperliche Aktivität	26
4.1.2	Training der visuell-räumlichen Fähigkeiten.....	27
4.1.3	Risikofaktoren der zerebralen Reserve.....	29
4.1.3.1	Bluthochdruck.....	29
4.1.3.2	Genetische Faktoren	31
4.1.3.3	Sozioökonomischer Status (SES) in der Kindheit und ungünstige Umweltbedingungen.....	31
4.1.3.4	Depression und posttraumatische Belastungsstörung	34
4.1.3.5	Schädel-Hirn-Trauma.....	36
4.2	Aktive Kompensation und kognitive (funktionelle) Reserve (CR).....	36
4.2.1	Risiko- und Schutzfaktoren der CR.....	38
4.2.1.1	Bildung	41
4.2.1.2	SES / Berufliche Komplexität	42
4.2.1.3	Prämorbid Intelligenz	46
4.2.2	Mechanismen der CR – neurale Reserve und neuronale Kompensation	48
4.2.2.1	Neurale Reserve.....	50
4.2.2.2	Neuronale Kompensation	51
4.2.2.3	Integrationsversuche der Konzepte von der Hirnreserve und der CR	55
	a) Theorie der Aufrechterhaltung des Gehirns („brain maintenance“)	56
	b) Kompensatorische Alternativen – „echte Plastizität“ („true plasticity“) des Gehirns.....	56
	c) Die Gerüststrategie des Alters und der Kognition (Scaffolding Theory of Aging and Cognition)	57
5	Fragestellungen und Hypothesen	58
5.1	Fragestellung 1: Erfassung der neuralen Reserve und der neuronalen Kompensation unter Einbeziehung neuropsychologischer Leistungen.....	58
5.2	Fragestellung 2: Erfassung der neuralen Reserve und der neuronalen Kompensation unter Einbeziehung von PET	59
6	Stichprobe und Methode.....	61
6.1	Patientengruppen und gesunde Probanden.....	61
6.2	Erhebungsinstrumente.....	63
6.2.1	Neuropsychologie.....	63
6.2.1.1	CERAD-NP	63
6.2.1.2	Trail Making Test	65
6.2.1.3	WMS-R – Logisches Gedächtnis I und II.....	65

6.2.2	Bildgebung	66
6.2.3	Erfassung der Proxies der CR	66
6.2.3.1	Bildung	66
6.2.3.2	Beruf.....	67
6.2.3.3	Prämorbide Intelligenz	67
6.3	Statistische Auswertungen.....	68
6.3.1	Neuropsychologische Studie	68
6.3.2	PET-Studie.....	69
6.3.2.1	Vorverarbeitung	69
6.3.2.2	Statistischer Gruppenvergleich	69
7	Ergebnisse.....	71
7.1	Deskriptive Statistik	71
7.1.1	Geschlecht, Alter, Mini Mental State Examination (MMSE) und klinischer Verlauf	71
7.1.1.1	Neuropsychologische Studie.....	71
7.1.1.2	PET-Studie	72
7.1.2	CR – Bildung, Beruf, prämorbid Intelligenz	73
7.2	Erfassung der CR	75
7.2.1	Fragestellung 1: Erfassung der neuralen Reserve und der neuronalen Kompensation unter Einbeziehung neuropsychologischer Leistungen	75
7.2.1.1	Neuropsychologische Leistungen der Gesamtstichprobe.....	75
7.2.1.2	LKB-Subtypen	78
7.2.2	Fragestellung 2: Erfassung der neuralen Reserve und der neuronalen Kompensation unter Einbeziehung von PET	83
7.2.2.1	Vergleich der Patienten mit LKB und leichter AD mit kognitiv unbeeinträchtigten Patienten	83
7.2.2.2	Bildung und zerebrale Korrelate der CR	86
a)	Neurale Reserve bei Patienten mit LKB (Bildung)	87
b)	Neuronale Kompensation bei Patienten mit LKB (Bildung)	88
c)	Neurale Reserve bei Patienten mit AD (Bildung)	91
d)	Neuronale Kompensation bei Patienten mit AD (Bildung).....	92
7.2.2.3	SES (Beruf) und zerebrale Korrelate der CR	95
a)	Neurale Reserve bei Patienten mit LKB (Beruf).....	95
b)	Neuronale Kompensation bei Patienten mit LKB (Beruf)	97
c)	Neurale Reserve bei Patienten mit AD (Beruf)	99
d)	Neuronale Kompensation bei Patienten mit AD (Beruf).....	101
7.2.2.4	Prämorbide Intelligenz und zerebrale Korrelate der kognitiven Reserve	103

a) Neurale Reserve bei Patienten mit LKB und leichter AD (prämorbide Intelligenz).....	105
b) Neuronale Kompensation bei LKB und leichter AD (prämorbide Intelligenz) $p < 0.001$	107
c) Neuronale Kompensation bei LKB und leichter AD (prämorbide Intelligenz) $p < 0.01$	109
8 Diskussion	111
8.1 Wirkung der CR	128
8.1.1 Kognitive Leistungen, Optimierung und Ökonomisierung der Hirnfunktion	128
8.1.2 CR und Lebenserwartung.....	129
8.1.3 CR und Trainingsmaßnahmen.....	131
9 Synopsis	132
9.1 Illustrierung mit zwei Fallbeispielen.....	132
Literaturverzeichnis	137
Publikationen mit eigener Beteiligung.....	177
Mitarbeit	178
Konferenzbeiträge	179
Erklärung	182

Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	NINCDS-ADRDA-Kriterien für die mögliche („possible AD“) und die wahrscheinliche („probable AD“) AD.....	11
Tab. 2:	Risiko- und Schutzfaktoren der Demenz.....	39
Tab. 3:	Beschreibung der einzelnen Subtests der CERAD-NP Testbatterie	64
Tab. 4:	Geschlecht, Alter und MMSE der Patienten in unterschiedlichen diagnostischen Gruppen sowie ihr klinischer Verlauf in der klinischen Studie zur Erfassung der CR unter Einbeziehung neuropsychologischer Leistungen.	71
Tab. 5:	Geschlecht, Alter und MMSE der Patienten in unterschiedlichen diagnostischen Gruppen in der klinischen Studie zur Untersuchung der zerebralen Korrelate der CR.....	72
Tab. 6:	Proxies der CR der Patienten in der neuropsychologischen Studie	73
Tab. 7:	Proxies der CR der Patienten in der PET-Studie	74
Tab. 8:	Kognitive Leistungsfähigkeit der Patienten in unterschiedlichen diagnostischen Gruppen in der klinischen Studie zur Erfassung der CR unter Einbeziehung neuropsychologischer Leistungen.	76
Tab. 9:	Alter, Geschlecht, MMSE, Proxies der CR sowie der klinische Verlauf bei den Patienten der aMCI und aMCI plus LKB-Subtypen im Vergleich zu den kognitiv unbeeinträchtigten Patienten.	79
Tab. 10:	Ergebnisse der Faktorenanalyse (Varimax-Rotation) der kognitiven Leistungsfähigkeit der Patienten mit amnestischen LKB-Subtypen.....	81
Tab. 11:	Signifikante Korrelationen beim Vergleich der normalisierten 18F-FDG-PET-Aufnahmen zwischen der Gruppe der kognitiv unbeeinträchtigten Patienten und Patienten mit LKB.	84
Tab. 12:	Signifikante Korrelationen beim Vergleich der normalisierten 18F-FDG-PET-Aufnahmen zwischen der Gruppe der kognitiv unbeeinträchtigten Patienten und Patienten mit leichter AD.	85
Tab. 13:	Signifikante Korrelationen beim Vergleich der normalisierten 18F-FDG-PET-Aufnahmen zwischen der Gruppe der Patienten mit LKB mit hoher CR (weniger Glukosemetabolismus) und der Patienten mit LKB mit niedriger CR (mehr Glukosemetabolismus) - Darstellung der möglichen neuronalen Reserve, Proxy der CR – Bildung.	87
Tab. 14:	Signifikante Korrelationen beim Vergleich der normalisierten 18F-FDG-PET Aufnahmen zwischen der Gruppe der Patienten mit LKB mit hoher CR (weniger Glukosemetabolismus) und der Patienten mit LKB mit niedriger CR (mehr Glukosemetabolismus) - Darstellung der möglichen neuronalen Kompensation, Proxy der CR - Bildung.	89

Tab. 15:	Signifikante Korrelationen beim Vergleich der normalisierten 18F-FDG-PET-Aufnahmen zwischen der Gruppe der Patienten mit AD mit hoher CR (weniger Glukosemetabolismus) und der Patienten mit AD mit niedriger CR (mehr Glukosemetabolismus) - Darstellung der möglichen neuronalen Reserve, Proxy der CR-Bildung.	91
Tab. 16:	Signifikante Korrelationen beim Vergleich der normalisierten 18F-FDG-PET Aufnahmen zwischen der Gruppe der Patienten mit AD mit hoher CR (weniger Glukosemetabolismus) und der Patienten mit AD mit niedriger CR (mehr Glukosemetabolismus) - Darstellung der möglichen neuronalen Kompensation, Proxy der CR-Bildung.	93
Tab. 17:	Signifikante Korrelationen beim Vergleich der normalisierten 18F-FDG-PET Aufnahmen zwischen der Gruppe der Patienten mit LKB mit hoher CR (weniger Glukosemetabolismus) und der Patienten mit LKB mit niedriger CR (mehr Glukosemetabolismus) -	96
Tab. 18:	Signifikante Korrelationen beim Vergleich der normalisierten 18F-FDG-PET Aufnahmen zwischen der Gruppe der Patienten mit LKB mit hoher CR (weniger Glukosemetabolismus) und der Patienten mit LKB mit niedriger CR (mehr Glukosemetabolismus) - Darstellung der möglichen neuronalen Kompensation, Proxy der CR - Beruf.	98
Tab. 19:	Signifikante Korrelationen beim Vergleich der normalisierten 18F-FDG-PET Aufnahmen zwischen der Gruppe der Patienten mit AD mit hoher CR (weniger Glukosemetabolismus) und der Patienten mit AD mit niedriger CR (mehr Glukosemetabolismus) - Darstellung der möglichen neuronalen Reserve, Proxy der CR - Beruf.....	100
Tab. 20:	Signifikante Korrelationen beim Vergleich der normalisierten 18F-FDG-PET Aufnahmen zwischen der Gruppe der Patienten mit AD und hoher CR (mehr Glukosemetabolismus) und der Patienten mit AD und niedriger CR (weniger Glukosemetabolismus) - Darstellung der möglichen neuronalen Kompensation, Proxy der CR - Beruf.	102
Tab. 21:	Signifikante Korrelationen beim Vergleich der normalisierten 18F-FDG-PET Aufnahmen zwischen Patienten mit LKB und leichter AD und kognitiv unbeeinträchtigten Patienten.	104
Tab. 22:	Signifikante Korrelationen beim Vergleich der normalisierten 18F-FDG-PET Aufnahmen zwischen der Gruppe der Patienten mit LKB und leichter AD mit hoher CR (weniger Glukosemetabolismus) und der Patienten mit LKB und leichter AD mit niedriger CR (mehr Glukosemetabolismus) - Darstellung der möglichen neuronalen Reserve, Proxy der CR – prämorbid Intelligenz.	106

Tab. 23:	Signifikante Korrelationen beim Vergleich der normalisierten 18F-FDG-PET Aufnahmen zwischen der Gruppe der Patienten mit LKB und leichter AD und hoher CR (mehr Glukosemetabolismus) und der Patienten mit LKB und leichter AD und niedriger CR (weniger Glukosemetabolismus) - Darstellung der möglichen neuronalen Kompensation, Proxy der CR – prämorbid Intelligenz – Signifikanzniveau $p \leq 0.001$	108
Tab. 24:	Signifikante Korrelationen beim Vergleich der normalisierten 18F-FDG-PET Aufnahmen zwischen der Gruppe der Patienten mit LKB und leichter AD und hoher CR (mehr Glukosemetabolismus) und der Patienten mit LKB und leichter AD und niedriger CR (weniger Glukosemetabolismus) - Darstellung der möglichen neuronalen Kompensation, Proxy der CR – prämorbid Intelligenz – Signifikanzniveau $p \leq 0.01$	109
Tab. 25:	Zusammenfassung der einschlägigen Vorstudien anderer Arbeitsgruppen zu den Proxies der CR Bildung, Beruf und prämorbid Intelligenz	117

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Einzelne Gedächtnissysteme und die dazugehörigen Hirnstrukturen.....	9
Abb. 2:	Vorgehensweise bei der Klassifizierung der LKB-Subtypen.....	16
Abb. 3:	Passive Hirnreserve – Schwellenwert der Funktionsbeeinträchtigung.....	25
Abb. 4:	Verschiedene Aktivitätstypen beeinflussen die hippokampale Neurogenese auf unterschiedliche Art und Weise.	28
Abb. 5:	Aktive Hirnreserve - Kompensation	37
Abb. 6:	Mentale Anforderungen im Erwachsenenalter als Schutz gegen Demenz.....	40
Abb. 7:	Putative Auswirkungen der kognitiven/Hirnreserve auf den Verlauf der AD	49
Abb. 8:	Das Modell der aufgabenbezogenen neuralen Aktivierung versus Aufgabenanforderung (a).....	51
Abb. 9:	Das Modell der aufgabenbezogenen neuralen Aktivierung versus Aufgabenanforderung (b).....	52
Abb. 10:	Das konzeptuale Forschungsmodell der CR mit illustrierenden Studienreferenzen	55
Abb. 11:	Zeitachse der durchgeführten Untersuchungen: Neuropsychologie – erste Studie – Patienten, die sich von 2003 bis 2013 in der Gedächtnisambulanz vorgestellt haben; Bildgebung – zweite Studie – Patienten, die sich von 2007 bis Frühjahr 2015 in der Gedächtnisambulanz vorgestellt haben.	62
Abb. 12:	Vergleich der kognitiven Leistungsfähigkeit der Patienten der einzelnen Diagnosegruppen in den Untertests der CERAD-NP, dem Trail Making Test (TMT) sowie dem Untertest der Wechsler Memory Scale (WMS-R) „Logisches Gedächtnis“ (mittlere z-Werte).	77
Abb. 13:	Überblick über die Verteilung der einzelnen LKB-Subtypen in der diagnostischen Gruppe der Patienten mit LKB	78
Abb. 14:	Neurokognitive Defizite bei Patienten mit aMCI plus und aMCI Subtypen der LKB (in %). Fünf feste Faktoren nach dem Scree-Test.	82
Abb. 15 a und 15 b:	Vergleich der normalisierten und geglätteten 18F-FDG-PET Aufnahmen von 19 unbeeinträchtigten Patienten und 43 Patienten mit LKB.....	84
Abb. 16 a und 16 b:	Vergleich der normalisierten und geglätteten 18F-FDG-PET Aufnahmen von 19 unbeeinträchtigten Patienten und 31 Patienten mit leichter AD.	86

Abb. 17 a und 17 b: Vergleich der normalisierten und geglätteten ¹⁸ F-FDG-Aufnahmen von 17 Patienten mit LKB mit ≤ 11 Bildungsjahren und 26 Patienten mit LKB mit ≥ 12 Bildungsjahren.	88
Abb. 18 a und 18 b: Vergleich der normalisierten und geglätteten ¹⁸ F-FDG-PET Aufnahmen von 17 Patienten mit LKB mit ≤ 11 Bildungsjahren und 26 Patienten mit LKB mit ≥ 12 Bildungsjahren.	90
Abb. 19 a und 19 b: Vergleich der normalisierten und geglätteten ¹⁸ F-FDG-PET Aufnahmen von 18 Patienten mit AD mit ≤ 11 Bildungsjahren und 13 Patienten mit ≥ 12 Bildungsjahren.	92
Abb. 20 a und 20 b: Vergleich der normalisierten und geglätteten ¹⁸ F-FDG-PET Aufnahmen von 18 Patienten mit AD mit ≤ 11 Bildungsjahren und 13 Patienten mit ≥ 12 Bildungsjahren.	94
Abb. 21 a und 21 b: Vergleich der normalisierten und geglätteten ¹⁸ F-FDG-PET Aufnahmen von 18 Patienten mit LKB mit Berufsindex $\leq 3,5$ und 25 Patienten mit LKB mit Berufsindex $\geq 3,6$	97
Abb. 22 a und 22 b: Vergleich der normalisierten und geglätteten ¹⁸ F-FDG-PET Aufnahmen von 18 Patienten mit LKB mit Berufsindex $\leq 3,5$ und 25 Patienten mit LKB mit Berufsindex $\geq 3,6$	99
Abb. 23 a und 23 b: Vergleich der normalisierten und geglätteten ¹⁸ F-FDG-PET Aufnahmen von 16 Patienten mit leichter AD mit Berufsindex $\leq 3,5$ und 16 Patienten mit leichter AD mit Berufsindex $\geq 3,6$	101
Abb. 24 a und 24 b: Vergleich der normalisierten und geglätteten ¹⁸ F-FDG-PET Aufnahmen von 16 Patienten mit leichter AD mit Berufsindex $\leq 3,5$ und 16 Patienten mit leichter AD mit Berufsindex $\geq 3,6$	103
Abb. 25 a und 25 b: Vergleich der normalisierten und geglätteten ¹⁸ F-FDG-PET Aufnahmen von 19 unbeeinträchtigten Patienten und 34 Patienten mit LKB und leichter AD.	105
Abb. 26 a und 26 b: Vergleich der normalisierten und geglätteten ¹⁸ F-FDG-PET Aufnahmen von 34 Patienten mit LKB und leichter AD dichotomisiert in Gruppe der Patienten mit niedriger CR (n = 22; prämorbid Intelligenz: z-score $\leq 0,6$) und Patienten mit hoher CR (n = 12; prämorbid Intelligenz: z-score $> 0,6$).	107
Abb. 27 a und 27 b: Vergleich der normalisierten und geglätteten ¹⁸ F-FDG-PET Aufnahmen von 34 Patienten mit LKB und leichter AD dichotomisiert in die Gruppen der Patienten mit niedriger CR (n = 22; prämorbid Intelligenz: z-score $\leq 0,6$) und Patienten mit hoher CR (n = 12; prämorbid Intelligenz: z-score $> 0,6$).	108
Abb. 28 a und 28 b: Vergleich der normalisierten und geglätteten ¹⁸ F-FDG-PET Aufnahmen von 34 Patienten mit LKB und leichter AD dichotomisiert in die Gruppen der Patienten mit niedriger CR (n = 22; prämorbid Intelligenz: z-score $\leq 0,6$) und Patienten mit hoher CR (n = 12; prämorbid Intelligenz: z-score $> 0,6$).	110

Abb. 29:	Auf den größeren Abbildungen Vergleich der Patienten aus der vorliegenden PET-Studie, auf den kleineren Abbildungen Vergleich der Patienten aus der Studie von Garibotto et al. (2008). Vergleich der kognitiv unbeeinträchtigten Patienten mit (von rechts nach links) Patienten mit prodromaler AD und kognitiv unbeeinträchtigter Patienten mit Patienten mit leichter AD 126
Abb. 30:	Das neuropsychologische Profil vom Patient No. 1 - Alter: 74 Jahre; Geschlecht: männlich; MMSE: 23 Punkte, Anzahl der Bildungsjahre: 18, Beruf: Physiker, Diagnose: beginnende AD..... 133
Abb. 31:	Patient No. 1. Axialer und sagittaler Schnitt der PET-Aufnahme. Die Durchblutungswerte in ml/100 g/min sind entsprechend der Skala farbkodiert..... 134
Abb. 32:	Das neuropsychologische Profil von der Patientin No. 2 - Alter: 74 Jahre; Geschlecht: weiblich; MMSE: 22 Punkte, Anzahl der Bildungsjahre: 12, Beruf: Krankengymnastin, Diagnose: beginnende AD..... 135
Abb. 33:	Patientin No. 2. Axialer und sagittaler Schnitt der PET-Aufnahme. Die Durchblutungswerte in ml/100 g/min sind entsprechend der Skala farbkodiert..... 136

Abkürzungsverzeichnis

AACD	aging-associated cognitive decline
AD	Alzheimer Demenz
aMCI	Amnesic MCI
aMCI plus	Multidomain MCI Amnesic
ANOVA	Analysis of Variance
ApoE4	Apolipoprotein E4
APP	Amyloid-Precursor-Protein
A β	Beta-Amyloid
BA	Brodmann Areal
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
BOLD	Blood Oxygenation Level Dependent
CDR	Clinical Dementia Rating
CERAD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
CI	Konfidenzintervall
CR	Kognitive Reserve
DSM III	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition
EEG	Elektroenzephalografie
FDG	Fluordeoxyglukose
FTLD	Frontotemporale lobäre Degeneration
FWHM	Full Width at Half Maximum
GS	graue Substanz
HC	healthy controls
HR	Hazard Ratio
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD, englisch International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems), 10th Edition
IQ	Intelligenzquotient
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KP	Konstruktive Praxis
kVp	Kilovoltage peak
L	links
LKB	leichte kognitive Beeinträchtigung
LKS	leichte kognitive Störung
M	Mittelwerte
MCI	Mild Cognitive Impairment
MHT	Moray House Test

mL	Millilambert
MMSE	Mini Mental State Examination
MRT	Magnetresonanztomographie
NART	National Adult Reading Test
NIA	National Institute of Aging
NIFTI	Neuroimaging Informatics Technology Initiative
NINCDS-ADRDA	National Institute of Neurological Disorders and Stroke und der Alzheimer's. Disease and Related Disorders Association
non-aMCI	nonmemory MCI
non-aMCI plus	Multidomain MCI Non-amnestic
NSS	Neurologische Soft Signs
O*NET	Dictionary of Occupational Titles
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFC	Präfrontaler Kortex
PNFA	primäre nichtflüssige Aphasie
PTBS	posttraumatische Belastungsstörung
R	rechts
RF	Risikofaktoren
ROI	regions of interest
SD	Standardabweichung
SES	Sozioökonomischer Status
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
SPECT	single photon emission computed tomography
SPM8	Statistical parametric mapping version 8
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TMT	Trail Making Test
WL total	Wortliste Lernen
WMS-R	Wechsler Memory Scale-Revised
WS	Weiße Substanz
WST	Wortschatztest
χ^2 -test	Chi-Quadrat-Test

*„Es gibt nur eins, was auf Dauer teurer ist als Bildung: Keine Bildung“
J.F. Kennedy*

1 Einleitung

Aufgrund der gestiegenen Lebenserwartung und des sich in den Industriestaaten vollziehenden demografischen Wandels, prägen ältere Menschen und der Umgang mit ihnen das Gesellschaftsbild. Vor allem demenzielle Erkrankungen, welche sich dem Alterungsprozeß oft anschließen, werden von der Abnahme kognitiver, emotionaler und sozialer Fähigkeiten begleitet und lassen über Möglichkeiten der Prävention nachdenken. Diese Defizite gehen mit einem allmählichen Verlust der Hirnsubstanz einher, der je nach Demenztyp auf verschiedenen Ursachen beruht.

Bei der Alzheimer Demenz (AD) gibt es bis zur klinischen Manifestation eine Zeitspanne, in der noch nicht von einer Krankheit, sondern lediglich von einem Risikosyndrom - der leichten kognitiven Beeinträchtigung (LKB) - gesprochen werden kann. Mit der LKB als diagnostisches Konzept wird versucht, die möglichen Alzheimer-Patienten bereits sehr früh zu erkennen und zu identifizieren. Während die Krankheit neurobiologisch bereits in einer sehr frühen Phase erkannt werden kann, weisen die neuropsychologischen Profile dieser Patienten ein eher heterogenes Bild auf. Dies lässt erkennen, dass der Verlauf und die Symptomatik von der AD nicht einfach neurobiologisch vorbestimmt werden. Solange noch kein Mittel zur Heilung dieser Krankheit gefunden ist, gewinnt auch die Entwicklung präventiver Konzepte über die Untersuchung der Risiko- und Schutzfaktoren immer größere Bedeutung.

Die Bildung, die Komplexität des Berufes, der ausgeübt wurde, und andere individuell im Laufe des Lebens erworbene Faktoren, zählen zu der *kognitiven Reserve* (Stern, 2002). Diese bezeichnet die Fähigkeit des Gehirns, aufgrund des individuellen Zusammenspiels dieser Faktoren, Schädigungen, wie sie bei der AD auftreten, mittels funktioneller Plastizität zu kompensieren und Defizite zumindest teilweise auszugleichen (nach Schröder & Pantel (2011)).

Die vorliegende Arbeit beruht auf einer großen Stichprobe von Patienten, die sich zwischen 2003 und 2013 in der Gedächtnisambulanz des Universitätsklinikums Heidelberg vorgestellt haben und im Hinblick auf neuropsychologische Defizite, klinische Symptomatik und Verlauf der AD untersucht wurden. Dabei liegt der Schwerpunkt dieser Arbeit auf Patienten mit LKB, der Früherkennung ihrer Defizite und ihren Kompensationsmöglichkeiten im Sinne ihrer kognitiven Reserve (CR). Anhand der im Rahmen der Routinediagnostik in der Gedächtnisambulanz durchgeführten Positronen-Emissions-Tomographie (PET), sollten mögliche zerebrale Korrelate der CR identifiziert werden.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist ein besseres Verständnis lebenslanger präventiver Möglichkeiten und der Bedeutung der CR für den Verlauf der AD. Die Modelle der Hirn- und der CR

prägen nicht nur das theoretische Verständnis von der LKB und der AD, sondern haben auch für die Bedarfsplanung erhebliche Bedeutung. Mögliche Effekte einer in der Bevölkerung wachsenden CR in der Bedarfsplanung, blieben bisher weitgehend unberücksichtigt. Die Entwicklung präventiver Konzepte mit der Berücksichtigung von einzelnen Indikatoren der CR wäre somit aus klinischer Sicht entscheidend. Schon jetzt ist damit eine vertiefte Aufklärung der Patienten und ihrer Angehörigen möglich, welche eine Auseinandersetzung mit der Erkrankung erleichtert.

Im Theorieteil dieser Arbeit werden zunächst das Krankheitsbild der AD und das Konzept der LKB zusammengefasst. Ausführlich wird dabei auf die neuropsychologischen und die zerebralen Veränderungen bei diesen Erkrankungen sowie ihre Diagnostik eingegangen. Die zerebrale und die funktionelle Reserve werden im Rahmen des Konzepts der CR vorgestellt. Im darauffolgenden Methodenteil werden die zugrunde liegende Stichprobe sowie die Erhebungsmethoden erklärt. Auswertungen der neuropsychologischen sowie der PET-Untersuchungen der Patienten und ihre ausführliche Darstellung bilden den zentralen Teil dieser Arbeit. In der Diskussion wird das Wechselspiel der zerebralen sowie der funktionellen Reserve anhand dieser und anderer vorhergehenden Studien nochmal betont. Schließlich erfolgen eine Bewertung der Ergebnisse auch vor dem Hintergrund praktischer Beispiele sowie ein Ausblick.

2 Demenzen

2.1 Definition

Der Begriff Demenz wird vom lateinischen „Demens“ – „Mens“ = Verstand, „de“ = abnehmend abgeleitet. Unter Demenz wird also streng genommen, begrifflich keine Krankheitsform, sondern ein hirnganisch bedingter, pathologischer (nicht altersgemäßer) Abbau kognitiver Leistungen verstanden, der als Folge zahlreicher unterschiedlicher Krankheiten zustande kommen kann (zit. nach (Poeck & Hartje, 2002)). Mit dem Fortschreiten der Demenz entwickelt sich eine zunehmende Hilflosigkeit, die letztendlich im völligen Verlust der Fähigkeiten zur Bewältigung des Alltags endet. Unterschiedliche Definitionen dieser Erkrankung werden gegeben (z. B. dritte Version des „Diagnostic and Statistical Manual“ (DSM III) (American Psychiatric Association, 1980) weiter gefasst, oder „International Classification of Diseases“ (ICD-10) enger gefasst (Weltgesundheitsorganisation, 2010)). Unterschiede der Kriterien zur Demenzdiagnose betreffen vor allem Angaben zum Langzeitgedächtnis, den exekutiven Funktionen, der Aphasie, sozialer Aktivität und der Dauer der vorliegenden Symptomatik (Erkinjuntti, Ostbye, Steenhuis, & Hachinski, 1997) sowie zur Bewertung der Defizite in einzelnen Domänen (Schröder & Pantel, 2011).

2.2 Prävalenz und Differenzialdiagnose

Schon der demografische Wandel bewirkte einen überproportionalen Zuwachs der hochbetagten und damit gesundheitlich besonders gefährdeten Menschen in den letzten Jahrzehnten, es wird jedoch damit gerechnet, dass dieser Zuwachs sich fortsetzt, so dass die Zahl der über 65-jährigen in Deutschland zwischen den Jahren 2010 und 2030 um jährlich 275000 ansteigen wird (Statistisches Bundesamt, 2009). Für die über 65-jährige Bevölkerung in den westlichen Länder wird von einer Gesamtprävalenz der Demenzen zwischen 5 und 9 % berichtet (EuroCoDe, 2011; Hofman et al., 1991; Jorm, Korten, & Henderson, 1987). Werden die altersspezifischen Raten aus diesen Metaanalysen hochgerechnet, so ergeben sich für Deutschland am Ende des Jahres 2009 geringfügig voneinander abweichende Gesamtprävalenzen von 6,5 bis 8,3 % (Bickel, 2012) und bis 2050 kann eine Vervielfachung der Anzahl Demenzkranker von etwa einer Million befürchtet werden (Sütterlin, Hoßmann, & Klingholz, 2011). Besonders aktuell sind in Hinblick auf diese Situation die präventiven Möglichkeiten, die sich im Laufe des Lebens aus dem Konzept der CR (vgl. Kap. 4) ableiten lassen.

Die duale ätiologische Einteilung demenzieller Erkrankungen erfolgt in *primäre* und *sekundäre* Demenzformen. *Primäre* Demenzformen schließen dabei Demenzen ein, denen eine Erkrankung des Gehirns (neurodegenerative oder vaskuläre) zugrunde liegt; bei *sekundären*

Demenzformen handelt es sich bei der Symptomatik um die Folge organischer Erkrankungen (z. B. Herz-Kreislauf-Erkrankungen, infektiöse, entzündliche oder hormonelle Prozesse, etc.) (R. Wolf, 2006). Unter *primären* Demenzen ist AD am häufigsten vertreten (ca. 50-75%), gefolgt von den vaskulären Demenzen (ca. 20%), der Lewy-Körperchen-Demenz (ca. 5%) und der frontotemporalen Demenz (ca. 5%) (Prince, Albanese, Guerchet, & Prina, 2014).

2.2.1 Vaskuläre Demenzen

Vaskuläre Demenzen können kaum als eine einheitliche Erkrankung betrachtet werden. Die Ursache dieser Demenzart liegt in den Durchblutungsstörungen, welche das Hirngewebe absterben lassen und nach kleinen oder größeren Schlaganfällen entstehen. Die Symptomatik differiert je nach Schädigungsort. Diese Demenzform lässt sich in die *subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie*, die *Multi-Infarkt-Demenz* und *Demenzen nach einzelnen Territorialinfarkten* unterscheiden (Schröder & Pantel, 1999). Eine wichtige Differentialdiagnose stellt sich vor allem zwischen der *Multi-Infarkt-Demenz* mit vornehmlicher Beteiligung der Hirnrinde und der *subkortikalen arteriosklerotischen Enzephalopathie*, bei der ischämische Veränderungen der subkortikalen Hirnstrukturen nachweisbar sind. Mischformen beider Erkrankungen können ebenfalls vorkommen (Uhlenbrock & Reinartz, 2011). *Demenzen nach einzelnen Territorialinfarkten* entstehen in einzelnen Arealen wie dem Thalamus, welche für bestimmte kognitive Funktionen entscheidend sind.

2.2.2 Lewy-Körperchen-Demenz

Die Lewy-Körperchen Demenz entsteht sporadisch im höheren Alter. Zu den klinischen Kernsymptomen dieser Krankheit zählen Defizite der Aufmerksamkeit, der visuo-räumlichen sowie der exekutiven Funktionen (McKeith et al., 2005). Neben der kognitiven Beeinträchtigung zählen zu den Kernsymptomen vor allem deutliche Fluktuationen der kognitiven Fähigkeiten, visuelle Halluzinationen und eine akinetisch-rigide Bewegungsstörung (McKeith et al., 2005; Schlegel & Neff, 2012). Für die Diagnose einer Demenz ist das Vorhandensein kortikaler Lewy-Körperchen unerlässlich. In der funktionellen Bildgebung zeigen Patienten einen, der AD ähnlichen, deutlichen Abfall des Glukosemetabolismus in den Assoziationskortex bei relativer Aussparung des primären somatomotorischen Kortex (Albin et al., 1996). Ein zur Abgrenzung dieser beiden Diagnosen dienender, für die Lewy-Körperchen-Demenz charakteristischer Hypometabolismus wird vor allem im okzipitalen Assoziationskortex und dem primären visuellen Kortex deutlich (Imamura et al., 2001; Minoshima et al., 2001; Mirzaei, Knoll, Koehn, & Bruecke, 2003).

2.2.3 Frontotemporale lobäre Demenzen

Die drei klinischen Subtypen der frontotemporalen lobären Degeneration (FTLD) bilden die frontotemporale Demenz mit der Verhaltensvariante der FTLD (bv-FTLD), die semantische Demenz sowie die primäre nichtflüssige Aphasie (PNFA) und kortikobasale Symptome (Cairns et al., 2007).

Zu den wichtigsten Symptomen der *bv-FTLD* zählen ein auffälliges Sozialverhalten mit Kontrollverlust, Distanzlosigkeit oder sozialem Rückzug, verflachter Affekt und verminderte Krankheitseinsicht (Neary & Snowden, 1996). Neuropsychologisch zeigen sich deutliche Aufmerksamkeitsstörungen und Ablenkbarkeit, schlechtes Abstraktionsvermögen, Schwierigkeiten beim Finden von Lösungsstrategien sowie Sprach- und Sprechstörungen (Rösler, Billino, Kleinschmidt, & Steinmetz, 2004) wie „Sprachverödung“ (Schneider, 1927) bis zum Mutismus und Sterotypien. In der Bildgebung ist dieser Subtyp der Erkrankung vor allem durch eine Atrophie im mesiofrontalen, orbitofrontalen und vorderen Inselkortex charakterisiert (Piguet, Hornberger, Minoshi, & Hodges, 2010). Bei der Differentialdiagnose zur AD wird die stärker ausgeprägte Atrophie des Stirnlappens sowie der Amygdala bei den Patienten mit bv-FTLD berücksichtigt, wobei die Hippokampusatrophie keine Differenzierung erlaubt (J. Barnes, Whitwell, Frost, & al., 2006; Josephs & Dickson, 2007; Krueger et al., 2010).

Kernsymptom der *semantischen Demenz* bildet das langsam progrediente „Verlieren“ der Wörter, wobei die Spontansprache flüssig bleibt und fehlende Wörter umschrieben werden können. Die Phonologie und die expressive Syntax bzw. Grammatik gelten weithin als intakt (Garrard P. & Hodges, 2000; Snowden, 1999). Die Patienten passen ihre Kommunikation dem verbliebenen Wortschatz an, die Sprache beinhaltet oft semantische Paraphrasen und Neologismen, das Sprachverständnis ist gestört. Hingegen bleiben die exekutiven Funktionen, grundlegende visuell-räumliche Fähigkeiten und die Merkfähigkeit erhalten (Neary et al., 1998). In der Bildgebung geht es meistens um eine asymmetrische linksbetonte Läsion des Temporallappens, vor allem in den medialen und inferioren Anteilen des Temporallappens und des Temporalpols (M.M. Mesulam, Grossman, Hillis, Kertesz, & Weintraub, (2003b)). Im weiteren Verlauf kommt es zur Ausbreitung der Atrophie auf die kontralaterale Seite, primär auf das rechte Temporalpol (Graff-Radford N.R. et al., 1990).

Die Hauptsymptome der *PNFA* sind Wortfindungsstörungen mit einer progredienten Reduktion der Sprachproduktion. Die Sprechweise wird immer stockender und verläuft mühsam mit einer Beeinträchtigung der Sprachproduktion bis hin zur Dysarthrie (M. Mesulam, 2001). Phonematische Paraphrasen, Stottern oder Sprechapraxie prägen dabei das klinische Bild. Initial manifestiert sich bei dieser Erkrankung die Beeinträchtigung der expressiven Sprache und dominiert den Verlauf der Krankheit zunehmend (Neary et al., 1998). In der Bildgebung

zeigt sich vor allem eine Veränderung bzw. Aktivitätsminderung in der linken Hemisphäre im Bereich der Sprachregionen des Broca- und Wernicke-Areale, diese beschränkt sich auf die perisylvische Region der linken Hemisphäre und die Bereiche des linken inferioren Frontallapens inklusive des Broca-Areals (M.M. Mesulam, 2003a).

3 Alzheimer Demenz (AD) und leichte kognitive Beeinträchtigung (LKB)

3.1 AD

AD wird in der ICD-10 als „eine primär degenerative zerebrale Krankheit mit unbekannter Ätiologie und charakteristischen neuropathologischen und neurochemischen Merkmalen“ definiert, welche „meist schleichend“ beginnt und „sich langsam aber stetig über einen Zeitraum von mehreren Jahren“ entwickelt. Es wird zwischen der AD mit einem frühen oder späten Beginn unterschieden. Die Patienten mit AD mit frühem Beginn erkranken vor dem 65. Lebensjahr, zeigen einen rascheren Krankheitsverlauf und deutliche vielfältige kognitive Defizite auf. Bei einem späten Beginn ist hingegen ein im Vergleich langsamerer Verlauf zu erwarten, bei dem die Gedächtnisstörungen im Vordergrund stehen. Die Inzidenz der AD mit spätem Beginn ist zwar erheblich höher (Weltgesundheitsorganisation, 2010), doch bestehen keine prinzipiellen Unterschiede in der Pathophysiologie, der Diagnostik oder der Therapie in präsenilen Formen (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie & Neurologie, 2016). Mit 50-75% aller Demenzerkrankungsfälle stellt AD die häufigste demenzielle Erkrankung im Alter dar.

3.1.1 Pathogenese

Als extrazelluläre Veränderungen bei der AD können Beta-Amyloid (A β) Ablagerungen genannt werden. Das *A β -Protein* setzt sich aus dem ca. 700 Aminosäuren umfassendem Membranprotein – dem Amyloid-Precursor-Protein (APP) frei, das vermutlich bei der Stabilisierung von Zellkontakten eine Rolle spielt und in verschiedene Abbauprodukte gespalten werden kann. Wird das A β -Protein durch die Enzyme β - oder γ -Sekretase gespalten, kann es nicht auf natürliche Weise abtransportiert werden, sondern aggregiert spontan zu Amyloidfibrillen. Diese wirken unter bestimmten Bedingungen zytotoxisch und tragen zum Untergang von Neuronen bei (Masters & Beyreuther, 1998). Die Ausbreitung der Amyloid-Plaques erfolgt nicht nach einem vorbestimmten Muster.

Die intrazelluläre degenerative Veränderung, die in zeitlich aufeinander folgende Stadien eingeteilt werden kann und deren Muster vorher in etwa bestimmbar ist, ist die Ausbreitung der *Neurofibrillenbündel*, die aus hyperphosphoryliertem Tau-Protein bestehen. Nach Braak und Braak (Braak & Braak, 1991; Braak, Braak, & Bohl, 1993) schreitet die Ablagerung der Fibrillenbündel von der transentorhinalen Region über den Hippokampus in den Neokortex fort.

Nicht alle Neuronen sind gleichermaßen von der Tau- und der A β -Pathologie betroffen und so stellt sich die Frage der „selektiven Vulnerabilität“ (Arendt, Brückner, Gertz, & Marcova, 1998; Haass, 2010; Saxena & Caroni, 2011). Im Frühstadium der AD ist eine *Aktivierung der hirnständigen Mikrogliazellen* zu beobachten. In 30-70% der Fälle tritt eine perivaskuläre Ablagerung vom A β -Protein entlang zerebraler und zerebellärer Gefäße auf. Auch vaskuläre Veränderungen des zerebralen Marklagers finden mit steigendem Lebensalter in zunehmendem Maße statt (Schmidtke & Otto, 2012). Die Synapsen- und Nervenzellverluste, die häufiger später, vermutlich auf der Basis der Exzitotoxizität entstehen, führen in Kombination mit den obengenannten Faktoren zum typischen Muster der AD, der auch in der strukturellen Bildgebung in Form von Hirnatrophie sowie der funktionellen Bildgebung in Form von reduziertem Glukosemetabolismus meist im medialen Temporallappen (Wilcock, 1983; Wilcock, Esiri, Bowen, & Smith, 1983), dem hippokampalen Bereich (Ball, 1978; Ball et al., 1985; Hyman, Van Hoesen, Damasio, & Barnes, 1984), dem parieto-temporalen (Brun & Gustafson, 1976; Pantel & Schröder, 2006), dem temporalen (Duyckaerts et al., 1985; Mann, 1991) sowie dem frontotemporalen (McMenemy, 1963) Bereichen (Pantel & Schröder, 2006) erkennbar ist. In abgeschwächter Form ist ein ähnliches Muster neuropathologischer Veränderungen auch bei anderen demenziellen Erkrankungen nachweisbar.

3.1.2 Symptomatik und Verlauf

Der Verlauf der AD bleibt auch in vermeintlichen Phasen der Stabilisierung stetig progredient. Stadien der AD werden je nach Schwerpunkt auf bestimmten Aspekten unterschiedlich definiert. Angelehnt an die allgemein gängige S3-Leitlinie (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie & Neurologie, 2016) kann die Erkrankung in die *leichte, moderate/mittelschwere* und *schwere Stadien* eingeteilt werden. Dabei wurde als Orientierungsmaß die Mini Mental State Examination (MMSE) von Folstein (1975) verwendet. Da die Stadien jedoch in der Regel schwer abgrenzbar sind (IQWiG, 2007), kann von progredienter Zunahme der Gedächtnisdefizite gesprochen werden. Zunächst ist das Erlernen neuer Inhalte betroffen, später können auch das semantische Gedächtnis, das Arbeitsgedächtnis sowie das autobiographische Gedächtnis (Urbanowitsch, Gorenc, Herold, & Schröder, 2013) betroffen sein. Obgleich die neuen Inhalte schlechter erlernt werden, prägen sich positive Ereignisse besser ein, was auf den Positivitätseffekt zurückzuführen ist (Gorenc-Mahmutaj et al., 2015).

Das prozedurale Gedächtnis sowie Priming (Rogers & Friedman, 2008) bleiben im Vergleich zu diesen noch relativ lange erhalten, dem liegt vor allem die andere neuroanatomische Lokalisierung dieser Gedächtnisarten zugrunde (vgl. Abb. 1). Wie aus dieser Abbildung zu erkennen, reifen die Hirnareale, die mit dem prozeduralen Gedächtnis verbunden sind, wie z. B. das Kleinhirn oder die Basalganglien, bereits sehr früh. Auch das Priming ist aufgrund

des zuerst reifenden primären Kortex früh vorhanden. Somit geht die Entwicklung des impliziten Gedächtnisses der Entwicklung des expliziten Gedächtnisses voraus. Das Entstehen des episodischen sowie des semantischen Gedächtnisses wird erst später durch das Heranreifen der Assoziationsgebiete des präfrontalen Kortex sowie des frontotemporalen Kortex ermöglicht. Durch das entwicklungspsychologisch bedingte frühere Heranreifen der Areale, die für das implizite Gedächtnis verantwortlich sind (Rovee-Collier, 1999), sind nach der Regel „als letztes rein, als erstes raus“ („last in, first out“) (Bartzokis, 2004; Head et al., 2004) die Areale auch erst später von der Neurodegeneration betroffen, worauf im Kapitel 8 der vorliegenden Arbeit noch einmal ausführlicher eingegangen wird.

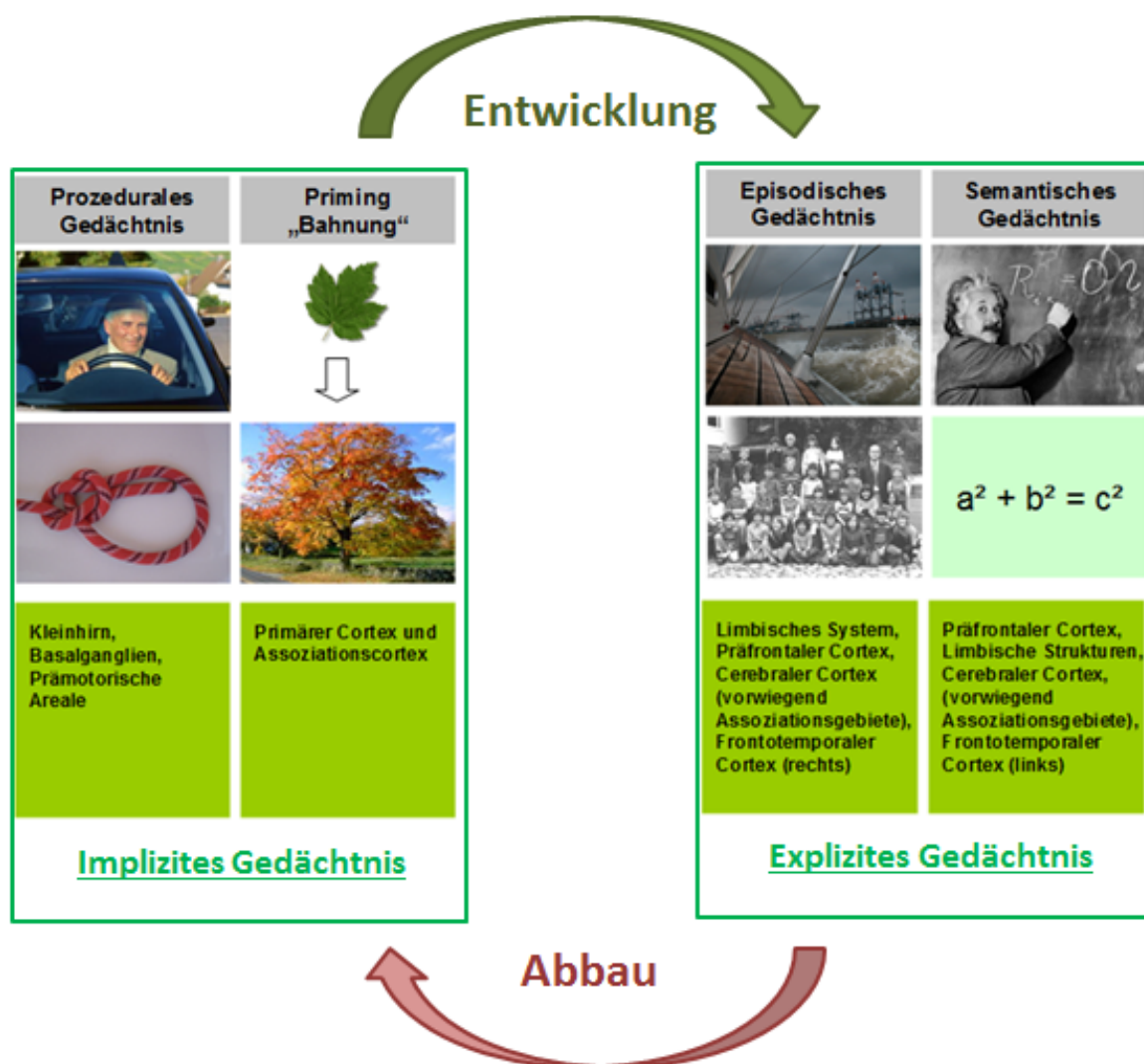


Abb. 1: Einzelne Gedächtnissysteme und die dazugehörigen Hirnstrukturen (modif. nach Schröder & Pantel (2011), Markowitsch (2009)).

Der Zugriff auf das prozedurale Gedächtnis ist somit auch dann noch komplikationsfrei, wenn der Patient desorientiert ist und sich neue Inhalte kaum mehr merken kann; Beispiele hierfür sind das Fahrradfahren oder das Klavierspielen. Die zunehmende Verschlechterung in ande-

ren kognitiven Bereichen, wie z. B. der räumlichen sowie der zeitlichen Orientierung, den exekutiven Funktionen und der Sprache, trägt dazu bei, dass die Fähigkeit zur Alltagsbewältigung und Selbstständigkeit nach und nach abnimmt und mit Defiziten bei komplizierteren Aufgaben, wie z. B. finanziellen Angelegenheiten beginnt (Wetzel et al., 2014; Wetzel et al., 2015).

Der Beginn der Krankheit ist schleichend. Die AD manifestiert sich oft auch bei erhöhten histopathologischen Werten nicht und der neurodegenerative Prozess kann bereits 10-20 Jahre vor der Manifestation seinen Lauf nehmen (Schröder, Haberstroh, & Pantel, 2010). Die Krankheitsdauer weist daher eine sehr hohe Streuung auf, die in Einzelfällen bis zu 20 Jahre betragen kann (Bickel, 2012), wobei sich die Zeit von dem Auftreten erster Symptome bis zur kompletten Pflegebedürftigkeit nach Feldman & Gracon (1996) auf bis zu neun Jahre beläuft. Zum Verlust der Selbstständigkeit und den ausgeprägten Verhaltensauffälligkeiten kommt es typischerweise im Stadium der mittelschweren Demenz, also im Durchschnitt nach etwa drei bis vier Jahren. Bei einzelnen Autoren werden auch 3,3 Jahre (Wolfson et al., 2001), 4, 5 Jahre (Xie, Brayne, Matthews, & collaborators, 2008) sowie 6 Jahre (Heyman, Peterson, Fillenbaum, & Pieper, 1996) als Maß für die mittlere Gesamtdauer der Erkrankung angegeben.

3.1.3 Diagnostik

In den noch aktuellen Klassifikationen psychischer Störungen werden für die Diagnose der AD die Kriterien wahrscheinlicher und möglicher AD des "National Institute of Neurological Disorders and Stroke und der Alzheimer's Disease and Related Disorders Association" (NINCDS-ADRDA) verwendet. Diese wurden in den 80-er Jahren entwickelt (G. McKhann et al., 1984) und haben sich über die letzten 25 Jahre als der internationale Standard bewährt (D. G. Davis, Schmitt, Wekstein, & Markesbery, 1999). Die Grenze wird hier zwischen wahrscheinlicher und möglicher AD gezogen. Diese beiden Diagnosen spiegeln verschiedene Grade diagnostischer Sicherheit wider (Ehrensperger, Bläsi, Hafner, Sollberger, & Monsch, 2012) (Tab. 1.). Auch in der vorliegenden Arbeit werden diese Kriterien angewandt.

Tab. 1: NINCDS-ADRDA-Kriterien für die mögliche („possible AD“) und die wahrscheinliche („probable AD“) AD

Klinisch mögliche AD („possible AD“)	Klinisch wahrscheinliche AD („probable AD“)
<ul style="list-style-type: none"> ■ dementielles Syndrom mit atypischer Symptomatik/Verlauf ohne erkennbare andere neurologische/internistische Ursache ■ gleichzeitig vorliegende andere Erkrankung als möglicher Auslöser für dementielles Syndrom ■ progredientes Defizit in nur einem kognitiven Bereich 	<p>I. Notwendig</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Vorliegen der Demenz objektivierbar durch neuropsychologische Diagnostik ■ Defizite in 2 oder mehr Bereichen (kognitiv) ■ Fortschreitende Verschlechterung (kognitiv) ■ bewusstseinsklar ■ Beginn zwischen 40. und 90. Lebensjahr ■ Ausschluss einer anderen neurologischen/internistischen Krankheit als Auslöser der Symptomatik
	<p>II. Unterstützend</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ fortschreitendes Verschlechtern von Sprache, Motorik, Wahrnehmung ■ Alltags- und Verhaltensbeeinträchtigungen ■ AD in der Familiengeschichte ■ Normalbefund der Liquoranalyse, unspezifische EEG-Veränderungen, Nachweis einer zerebralen Atrophie (CT)
	<p>III. Ausschluss</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ plötzlicher Beginn ■ früh auftretende fokal-neurologische Ausfälle, Krampfanfälle oder Gangstörungen ■ Hemiparesen, Gesichtsfeldausfälle, Ataxien

Modifiziert (gekürzt) nach McKhann et al. (1984).

Gewöhnlich wird zwischen klinisch möglicher, wahrscheinlicher und definitiver AD unterschieden. Wobei die mögliche AD eine andere Erkrankung als Auslöser nicht ausschließt und ein Defizit in nur einem Bereich für die Diagnose ausreicht. Die Diagnose der klinisch wahrscheinlichen AD ist begründeter, da hier mehrere notwendige und unterstützende Symptome vorliegen. Die Kriterien für die „definitive“ AD waren nur mit Hilfe einer histopathologischen Untersuchung möglich, bis sich das Verständnis der AD nach 1984 weiterentwickelte.

Es wurden Alzheimer-Pathologien mit diffusen A β -Plaques gefunden, beim Vorliegen welcher die Patienten keinerlei klinische Symptome zeigten (C. R. Jack et al., 2011). Auch atypische Formen der Entwicklung von AD wurden gefunden. Das Konzept der Lewy-Körperchen-Demenz existierte zu der damaligen Zeit noch nicht, so, dass eine andere frontotemporale Form der Demenz als die Pick-Demenz nicht vorstellbar war (McKeith et al., 2005) und auch das gleichzeitige Vorliegen unterschiedlicher Demenzerkrankungen nicht in Erwägung gezogen wurde. Vor allem durch Ron Petersen (Petersen et al., 1999; Winblad et

al., 2004) kam es zur Entwicklung des Konzepts vom Mild Cognitive Impairment (MCI) (vgl. Kap. 3.2.2.2.), welches in den Kriterien ebenfalls Berücksichtigung finden sollte und nicht nur einem Vorstadium der AD entsprach. Die Entwicklung dieses Konzepts stand eher kontrovers zu der klassischen histopathologischen Definition der definitiven AD. Die Kriterien waren bei diesem Konzept nicht immer einheitlich, die ausgeprägte Hirnpathologie wurde oftmals nicht von klinischer Symptomatik begleitet. Dies stellte die Frage der CR in den Raum, eines Konzepts, der möglicherweise zum Hinauszögern der Manifestation von AD führte.

In 2007 wurden diese Kriterien mit Berücksichtigung neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse von der International Working Group for New Research Criteria for the Diagnosis of Alzheimer's Disease ergänzt (Dubois et al., 2007). Es kam dabei zu einer Erweiterung der diagnostischen Möglichkeiten, indem neben kognitiven Störungen auch ein oder mehrere auffällige Biomarker vorliegen mussten; die Begriffe der „typischen“ sowie der „atypischen“ Form der AD sowie der Begriff der „gemischten AD“ („mixed AD“) wurden eingeführt. In dem Begriff des präklinischen Stadiums der AD fand die lange asymptomatische Phase vor dem Auftreten erster kognitiver Defizite Berücksichtigung. Sie fand in vier publizierten Arbeiten Ausdruck, welche heute das Fundament der aktuellen diagnostischen Leitlinien bilden (M. S. Albert et al., 2011; C. R. Jack et al., 2011; G. M. McKhann et al., 2011; Sperling et al., 2011).

3.2 LKB

Die LKB vereint klinisch gesehen beginnende, die Norm oft kaum unterschreitende Leistungsdefizite, die an der Nahtstelle zwischen physiologischem Altern und einer Demenzerkrankung liegen. Das Vorliegen von diesen Defiziten soll an das Konzept des *aging-associated cognitive decline* (Levy, 1994) angelehnt sein, nicht zu Alltagseinschränkungen führen und nicht an den Schweregrad einer Demenz heranreichen. Allgemein wird in der Literatur eine Entität der LKB und der AD angenommen (Artero, Petersen, Touchon, & Ritchie, 2006; Lee, Chau, Hui, Chan, & Woo, 2009; Morris et al., 2001), da mit diesem Syndrom oft ein erhöhtes Demenzrisiko (vor allem der AD) einhergeht (Pantel & Schröder, 2006). So wurde in ungefähr 10-15% der Fälle pro Jahr eine Konversion zur AD beobachtet (Bruscoli & S., 2004). Allerdings gibt es auch eine Studie, in welcher nachgewiesen werden konnte, dass die Patienten über einen Zeitraum von drei Jahren in ihrer kognitiven Leistungsfähigkeit stabil blieben (H. Wolf et al., 1998) und sich sogar nach einer bestimmten Zeit kognitiv verbesserten (Ingles, Fisk, Merry, & Rockwood, 2003; H. Wolf et al., 1998). So lässt sich zwar nicht eindeutig eine Grenze zwischen altersentsprechenden und bereits pathologischen Entwicklungen ziehen, allerdings besteht in diesem relativ kurzen Zeitraum die Möglichkeit, den bestehenden Risikofaktoren entgegenzuwirken (Schröder & Pantel, 2011).

3.2.1 Symptomatik und Verlauf

Die Beschwerden, die von Patienten mit der Erstsymptomatik der LKB geschildert werden, betreffen vor allem deklarative Gedächtnisleistungen sowie exekutive Funktionen (Schröder & Pantel, 2011). Diese können mittels einer neuropsychologischen Untersuchung objektiviert werden (Barth, Schönknecht, Pantel, & Schröder, 2005). Die Defizite beschränken sich nicht auf einzelne Leistungsbereiche und verlaufen dabei eher schleichend (Schönknecht, Pantel, Kruse, & Schröder, 2005). Der prognostische Wert in Hinsicht auf einzelne neuropsychologische Domänen ist dabei unterschiedlich – so lässt die anfängliche Beeinträchtigung des deklarativen Gedächtnisses und der kognitiven Flexibilität auf einen eher ungünstigen Verlauf mit einer baldigen Konversion schließen (M. S. Albert, 1996; Ganguli, Dodge, Chen, Belle, & DeKosky, 2000). Wichtige Veränderungen bei Patienten mit LKB betreffen die Sprache, auch diese setzen unbemerkt ein und sind in frühen Erkrankungsstadien gut kompensierbar. Wortfindungsstörungen, der Abbau der sprachlichen Komplexität sowie ein erschwertes Sprachverständnis können oft mit Floskeln umspielt werden (Schröder & Pantel, 2011). In der Alltagsbewältigung zeigen die Patienten keine oder nur diskrete Schwierigkeiten (Jicha & Carr, 2010; Schröder, Haberstroh, & Pantel, 2010), allerdings sollte auch hier ein Vergleich zum prämorbidem Zustand des Patienten gezogen werden, denn oft zeigt sich ein Versagen in komplexeren, instrumentellen Tätigkeiten, welche das gleichzeitige Ausführen mehrerer Prozesse erfordern (Jefferson et al., 2008; K. R. Kim et al., 2009; Perneczky, Pohl, et al., 2006).

Zu den oft vorkommenden psychopathologischen Symptomen, die die LKB begleiten, zählen Depression, Angst, Apathie und Reizbarkeit (Apostolova & Cummings, 2007). Dabei zählt depressive Symptomatik zu den häufigsten bei dieser Erkrankung. Die psychopathologische Symptomatik kann je nach Art und Ausprägung das Konversionsrisiko einer Demenz erhöhen (Edwards, Spira, Barnes, & Yaffe, 2009; Neumann et al., 2001; Teng, Lu, & Cummings, 2007).

Bei den Patienten mit LKB kann ein z. T. erhöhter A β -Spiegel im Liquor cerebrospinalis gefunden werden (Jensen et al., 1999; Mayeux et al., 1999). Die Tauprotein-Werte sind ebenfalls erhöht - die Werte der Patienten mit LKB nehmen dabei eine Mittelposition zwischen gesunden Patienten und den Patienten mit AD ein (Pantel & Schröder, 2007) und sind prädiktiv für die Konversion zur AD (Blennow & Hampel, 2003).

Bildgebende Studien bei Patienten mit LKB bestätigen zerebrale Veränderungen im entorhinalen und parahippokampalen Kortex, wobei hippokampale Veränderungen noch nicht nachgewiesen werden können (Laakso et al., 1998; Pantel, Kratz, Essig, & Schröder, 2003b; Soinen et al., 1994; Visser et al., 1999) und nur bei Patienten mit schweren, an die Demenz angrenzenden Beschwerden, bemerkbar sind (Convit et al., 1997; C. R. Jack et al.,

1999; Kaye et al., 1997). Dies entspricht auch dem histopathologischen Braakschen Stadienmodell (Braak & Braak, 1991; Braak et al., 1993).

3.2.2 Diagnostik

1962 hat Kral mit dem Begriff *Senescent Forgetfulness* erstmals auf Gedächtnisstörungen im Alter mit unterschiedlichen Verlaufsformen hingewiesen. Bei einer dieser Verlaufsformen handelt es sich dabei um progrediente Defizite, die zunächst jüngere, dann aber auch ältere Erinnerungen betreffen (Kral, 1962). Die Vielfalt der Konzepte, Skalen und diagnostischer Klassifikationssysteme, die seit dieser Zeit entwickelt worden sind (Übersicht in (Schröder & Pantel, 2011)), würden den vorgegebenen Rahmen dieser Arbeit sprengen, deshalb wird im Folgenden nur auf solche eingegangen, die für die vorliegende Studie relevant sind und dem für den heutigen Tag beschlossenen klinischen Bild der LKB am ehesten entsprechen. Zu berücksichtigen ist jedoch, dass die Termini „LKB“ bzw. „Mild cognitive impairment“ in der Literatur oft nicht einheitlich verwendet werden, woraus ein methodisches Problem der Vergleichbarkeit der Studien entsteht.

3.2.2.1 Aging-associated cognitive decline

Die Kriterien des *“aging-associated cognitive decline”* (AACD) sind von der Arbeitsgruppe der International Psychogeriatric Association 1994 erarbeitet worden (Levy, 1994). Im Gegensatz zu der leichten kognitiven Störung, bei welcher Gedächtnisdefizite vor allem als Folge schwerer internistischer oder anderer körperlicher Erkrankungen gesehen werden, finden beim AACD neben den Gedächtnisdefiziten auch Beeinträchtigungen in kognitiven Bereichen wie der Aufmerksamkeit und der Konzentration, der Sprache, dem visuell-räumlichen Vorstellungsvermögen und dem abstrakten Denken Berücksichtigung. Internistische, neurologische oder psychiatrische Erkrankungen, die kognitive Defizite verursachen können, stellen dabei ein Ausschlusskriterium dar. Die Hauptkriterien bilden eigen- oder fremdanamnestic Angaben über eine schleichende Zunahme der kognitiven Defizite seit mindestens sechs Monaten sowie eine neuropsychologisch objektiv verminderte Testleistung (z-Score < -1). Die Anwendung der alters- und bildungsabhängiger Normwerte stellt dabei eine Erweiterung der früheren Operationalisierungen dar (Richards, Touchon, Ledesert, & Ritchie, 1999).

3.2.2.2 Mild cognitive impairment

Das von Petersen und seiner Arbeitsgruppe erarbeitete Konzept von „mild cognitive impairment“ (MCI) wurde später in der Literatur oft mit dem Begriff der LKB gleichgesetzt, allerdings ging es hier vor allem um mnestic Defizite – so sollten neben subjektiven Beschwerden auch unterdurchschnittliche Leistungen in deklarativen Tests im Vergleich zur

Alters- und Bildungsnorm vorliegen, die Alltagsfähigkeiten und die restlichen intellektuellen Fähigkeiten hingegen unbeeinträchtigt sein (Petersen et al., 1999). Im Clinical Dementia Rating (CDR) sollten die Leistungen als „fragliche Demenz“ eingestuft werden. Das gezeigte Profil entsprach dabei am ehesten dem amnestischen Typ der LKB. Das Vorkommen von diesem ist allerdings eher selten (Busse, Bischkopf, Riedel-Heller, & Angermeyer, 2003; Kumar et al., 2005) und zeigt wenig Stabilität im Verlauf (Schönknecht et al., 2005). Dies führte dazu, dass das Konzept erweitert und revidiert wurde. In 2004 wurde von der „International Working Group on Mild Cognitive Impairment“ ein weiteres Konzept vorgelegt, bei welchem auch LKB-Subtypen berücksichtigt wurden, deren kognitive Defizite nicht mnestischer Natur waren (Winblad et al., 2004). Dieses Konzept war dem AACD noch ähnlicher. Entsprechend der Art (amnestisch/nicht-amnestisch) der Defizite und der Anzahl der betroffenen Domänen konnten vier Untergruppen gebildet werden: „Amnestic MCI“ mit ausschließlich Gedächtnisdefiziten; „Multidomain MCI amnestic“ mit Defiziten, die sowohl das Gedächtnis als auch zusätzlich andere kognitive Domänen betreffen; „Multidomain MCI Non-amnestic“ mit Defiziten in anderen Domänen als das Gedächtnis und „Single Non-memory MCI“ mit einem einzelnen Defizit in einer Domäne nicht mnestischer Natur (vgl. Abb. 2). Dieses Verständnis vom Konzept der LKB in seiner umfassenden Variante etablierte sich in der internationalen wissenschaftlichen Literatur.

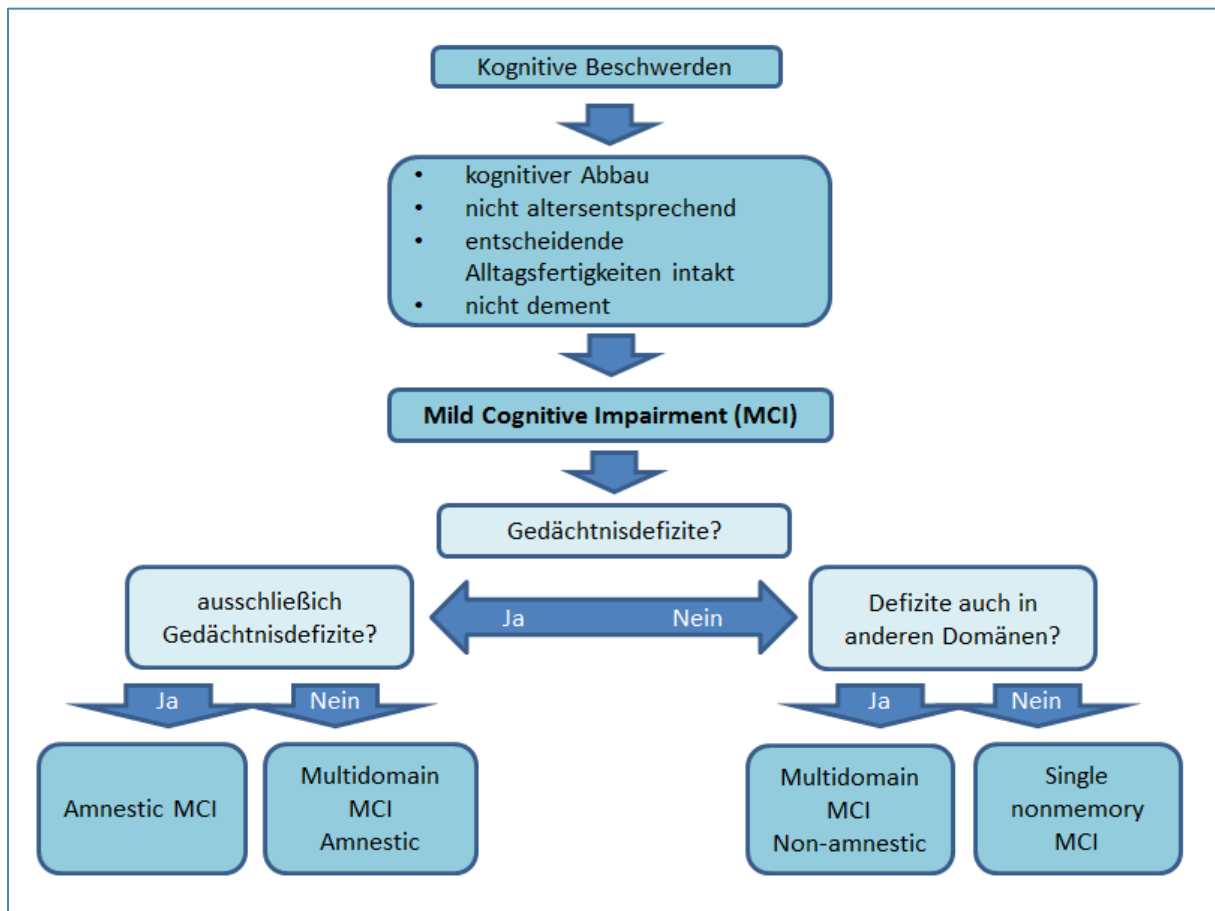


Abb. 2: Vorgehensweise bei der Klassifizierung der LKB-Subtypen (LKB hier = MCI = Mild Cognitive Impairment) (modif. nach Winblad, 2004).

Der Umfang der in der vorliegenden Arbeit angewendeten neuropsychologischen Untertests schafft den AACD-Kriterien gegenüber den MCI-Kriterien Vorteile. Bei den AACD-Kriterien gibt es eine vorgegebene Grenze, nach Überschreitung welcher ein Defizit definitiv vorliegt. Diese liegt bei -1 Standardabweichung und darunter und erleichtert die Diagnose und die spätere Auswertung der Daten. Außerdem wird in dieser Arbeit davon ausgegangen, dass das Zusammenspiel zerebraler und neuropsychologischer Defizite in ihrer Entwicklung ein Kontinuum bilden, so, dass neben dem Gedächtnis weitere wichtige Gedächtnisdomänen betroffen sein können, die in den AACD-Kriterien Berücksichtigung finden. Auch das MCI-Konzept findet in der vorliegenden Arbeit bei der Auswertung des ersten Teils der Studie Verwendung. Dennoch wird in dieser Arbeit bei der klinischen Diagnose die Bezeichnung LKB dem AACD-Konzept mit seinen Kriterien gleichgesetzt. Das Ziel dieser Arbeit liegt darin, ein besseres Verständnis der lebenslangen präventiven Möglichkeiten und der Bedeutung der CR für den Verlauf der AD zu verschaffen und so sind klare Kriterien der LKB nicht zu unterschätzen. Das richtige Einsetzen und das Verständnis dieser Kriterien ermöglicht es, rechtzeitig vorbeugend einzugreifen und die CR bei bestehender klinischer Symptomatik als solche zu erkennen.

3.3 Diagnostische Instrumente

3.3.1 Neuropsychologische Testung

3.3.1.1 Methode

Die Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD)-Testbatterie (Welsh et al., 1994) hat sich zur Diagnostik von AD und der LKB bisher im deutschsprachigen Raum etabliert. Mit ihren acht Subtests (vgl. Kap. 6.2.1.1.) deckt diese Testbatterie die Erfassung wichtigster kognitiver Bereiche ab, die bei Patienten mit AD im Verlauf der Krankheit auffällig werden. Neben der kurzen und effektiven Demenzscreeningskala MMSE (Folstein et al., 1975) gehören dazu Untertests, welche die verbale und nicht-verbale Merkfähigkeit, die Informationsgeschwindigkeit und die konstruktive Praxis prüfen. Es wird somit eine Möglichkeit gegeben, nicht nur den Schweregrad der bereits vorliegenden Beeinträchtigung einschätzen zu können, sondern auch zwischen den einzelnen LKB-Subtypen Dank der erkannten Defizite zu differenzieren (Petersen & Negash, 2008).

3.3.1.2 Inhalte

Eine hohe Sensitivität bei der Abgrenzung kognitiver Veränderungsmuster gesunder Kontrollen, Patienten mit LKB und unterschiedlichen Schweregradstufen von AD, kann mit Hilfe der CERAD-Testbatterie gewährleistet werden (Satzger et al., 2001; Schreiber, Nibal, Sonntag, & Zihl, 2005; Welsh, Butters, Hughes, Mohs, & A., 1991). Die höchste Trennschärfe zwischen leicht dementen und kognitiv unbeeinträchtigten Patienten entstand demnach in einer Studie, in welcher die Untertests „Wiedergabe“, „MMSE“, „Wortliste lernen“ und „Wortflüssigkeit“ (Satzger et al., 2001) angewendet wurden. In diesen Untertests wiesen Patienten mit leichter AD die größten Defizite auf. In der Literatur wird darauf hingewiesen, dass das kognitive Profil der CERAD-Diagnostik von Patienten mit LKB dem der Patienten mit AD gleicht, jedoch insgesamt milder verläuft (Barth et al., 2005; Smith et al., 1996). Einzelne kognitive Bereiche, die mit Hilfe der erweiterten CERAD-Testbatterie geprüft werden, werden nachfolgend aufgelistet und näher erläutert.

a) Gedächtnis

Das episodische Gedächtnis ist bei Patienten mit AD in allen Modalitäten betroffen (Weintraub, Wicklund, & Salmon, 2012). Bereits sechs Jahre vor der Manifestation der Demenz ist die Beeinträchtigung des episodischen Gedächtnisses feststellbar (Backman, Small, & Fratiglioni, 2001; B. J. Small, Fratiglioni, Viitanen, Winblad, & Bäckman, 2000). Primär im deklarativen Gedächtnis, das ebenfalls durch eine Störung des Abspeicherns beein-

trächtig ist, sind hierbei Defizite zu erwarten (De Jager, Hogervorst, Combrinck, & Budge, 2003). In mehreren Studien konnten diese Defizite bereits drei Jahre vor der Manifestation der Demenz bei Patienten in den Untertests *Wortliste* und *Logisches Gedächtnis* verzeichnet werden (P. Chen et al., 2001; K. L. Lange et al., 2002). Das Testen des verzögerten Abrufs ist hierbei vor allem bei der Abgrenzung von gesunden Personen aussagekräftig; das Lernen der Wortliste und ihr unmittelbarer Abruf konnte zu einer sehr guten Abgrenzung zwischen kognitiv unbeeinträchtigten Patienten und Patienten mit unterschiedlichem Schweregrad der AD dienen (Welsh et al., 1991). Auch im autobiografischen Gedächtnis weisen bereits Patienten mit LKB in Hinsicht auf die episodischen Inhalte Defizite auf (Urbanowitsch et al., 2013). Da die Erfassung dieser aufwendig in der Vereinheitlichung ist und diese nur diskret sind, findet sich kein Untertest zur Prüfung des autobiografischen Gedächtnisses in der CERAD-Testbatterie.

b) **Exekutive Funktionen**

Mit exekutiven Funktionen werden mentale Fähigkeiten bezeichnet, die bei der Planung, Initiierung und Regulierung des Verhaltens mit involviert sind (Lezak, 1983). Laut Lindenberger & Schaefer (2008) werden negative Altersauswirkungen in diesen Funktionen vor allem dann bedeutend, wenn hohe Anforderungen an die kognitive Kontrolle gestellt werden. Typische Beispiele, die zitiert werden, sind die Koordination von Handlungen und Wahrnehmungsinhalten, die Unterdrückung reizgetriebener Handlungstendenzen, das gleichzeitige Bearbeiten mehrerer Aufgaben sowie der Wechsel zwischen Aufgaben bei geringer Unterstützung durch externe Hinweisreize und hoher Mehrdeutigkeit der Aufgabensituation. Die Fähigkeiten zur kognitiven Komplexität, der richtigen Anordnung und des Umschaltens auf eine andere Strategie (Nebes & Brady, 1989) sowie die visuelle Suche (Parasuraman, Greenwood, Haxby, & Grady, 1992) sind relativ früh beeinträchtigt, daher sind bereits bei Patienten mit LKB Defizite im Trail Making Test A und B zu erkennen (P. Chen et al., 2001; Perry & Hodges, 1999). Bereits 1988 konnten Grady et al. (1988) in einer Längsschnittstudie mit mehreren Tests zu den exekutiven Funktionen, unter anderem dem Trail Making Test, feststellen, dass im Verlauf der AD Defizite in dieser Domäne direkt den Gedächtnisdefiziten folgen, dennoch zeitlich noch vor den visuo-räumlichen und sprachlichen Beeinträchtigungen auftreten. Das Deutlichwerden exekutiver Defizite konnte auch als prädiktiv für die AD erklärt werden (M. S. Albert, 1996). Vor allem bei der Problemlösung wurden in mehreren Studien mit unterschiedlichen Testanforderungen Defizite sichtbar (Bondi, Monsch, Butters, Salmon, & Paulsen, 1993; Grady et al., 1988; K. W. Lange, Sahakian, Quinn, Marsden, & Robbins, 1995; Waltz et al., 2004), die neurale Grundlage dafür konnte mit Hilfe der Bildgebung als Neurodegeneration im präfrontalen Kortex erkannt werden (Waltz et al., 2004).

c) **Sprache**

Bereits bei Patienten mit LKB lassen sich semantisch-lexikalische Defizite erkennen. Die Wortfindung (Hodges, Salmon, & Butters, 1991; Huff, Corkin, & Growdown, 1986) und damit die Leistung im Untertest „Benennen“, ist vor allem bei komplizierten Wörtern schon relativ früh beeinträchtigt (Welsh, Butters, Hughes, & al., 1992). In der Wortflüssigkeit sind die Patienten mit AD ebenfalls verlangsamt (Rösler et al., 2004), dabei ist die semantische Wortflüssigkeit der Studie von Monsch und Kollegen zufolge (Monsch et al., 1992) wesentlich eingeschränkter im Vergleich zur phonematischen Wortflüssigkeit. In der erwähnten Studie wurden die Leistungen der Patienten beim Aufzählen einer bestimmten Kategorie (semantische Wortflüssigkeit) mit dem Aufzählen der Wörter mit einem bestimmten Anfangsbuchstaben (phonematische Wortflüssigkeit) verglichen. In bildgebenden Studien wird die verlangsamte semantische Wortflüssigkeit bei Patienten mit AD mit temporalen Läsionen erklärt (Hodges & Patterson, 1995), die phonematische Wortflüssigkeit ist hingegen bei frontaler Degeneration beeinträchtigt (Henry, Crawford, & Phillips, 2004; Troyer, Moscovitch, Winocur, Alexander, & D., 1998). Die semantische Wortflüssigkeit lässt sich in der CERAD-Testbatterie durch den Untertest Tiere einfach prüfen und gewährleistet eine zuverlässige Trennschärfe.

d) **Visuell-räumliche Fähigkeiten**

Das Zeichnen einer Figur nach Instruktion scheint relativ früh beeinträchtigt (D. K. Johnson, Storandt, Morris, & Galvin, 2009; Rösler et al., 2004) zu sein. Defizite der visuell-räumlichen Fähigkeiten gehen dabei vermutlich mit dem Verlust des effektiven Funktionierens zwischen unterschiedlichen mehr oder weniger intakten Informationsverarbeitungssystemen einher (Morrison, Hof, & Bouras, 1991).

3.3.2 Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) wird als eine sehr zuverlässige bildgebende Methode bei differential-diagnostischen Fragestellungen von diagnostischen Leitlinien, z. B. von der S3-Leitlinie „Demenz“ (2016), empfohlen. Die PET zählt zu den funktionellen bildgebenden Verfahren, die vor allem zur klinischen Diagnose bedeutender neurodegenerativer Erkrankungen wie der AD, der Lewy Body Demenz oder der FTLD eingesetzt werden (Mosconi et al., 2008). Im Gegensatz zu den strukturellen Verfahren können hier die beeinträchtigten Neuronen noch im Prozess des Abbaus gesehen werden. Vor allem frühe hirnfunktionelle Veränderungen bei der LKB sind mit der PET-Methode gut erkennbar, da bereits geringe Störungen des Blutflusses zwischen Neuronen aufgrund von Ablagerungen sichtbar sind (Silverman et al., 2002). Je nach eingesetztem Tracer geht es dabei um die Darstellung von physiologischen sowie patophysiologischen Prozessen der zerebralen Aktivität auf molekula-

rer Ebene, wie z. B. der regionalen Hirndurchblutung, Glukoseumsatz bzw. Sauerstoffaufnahme als den Surrogaten neuronaler Aktivität (Schröder & Pantel, 2011). Bei PET wird mit einem radioaktiv markierten Tracer, dem Fluor-2-desoxy-D-glucose (^{18}F -2-FDG) gearbeitet. Das ^{18}F -2-FDG wird dem Patienten venös über eine Infusion verabreicht. In den Arealen des Gehirns, die anatomisch beschädigt sind, wird weniger von diesem Tracer aufgenommen. Die Aktivität der Neuronen, je nach neuronaler und synaptischer Dichte, ist durch die Strahlung, die dabei abgegeben wird, sichtbar und wird von einem angeschlossenen Computer nach einer Messeinheit berechnet. In den Regionen, die von einer neurodegenerativen Erkrankung betroffen sind, ist die Strahlung vermindert.

Das Vorgehen bei der Bearbeitung der rohen tomographischen Aufnahmen beinhaltet das Konvertieren zu einem NIfTI-Format, das Normalisieren in einem voxel-zu-voxel Vorgehen sowie das standardisierende Glätten (vgl. Kap. 6.3.2.).

3.3.2.1 Funktionelle Veränderungen bei LKB im Sinne von MCI

Die meisten Studien fokussieren sich auf die amnestische Form der LKB, welche ein hohes Risiko für die Entwicklung einer AD darstellt (Bozoki, Giordani, Heidebrink, Berent, & Foster, 2001; Palmer, Backman, Winblad, & Fratiglioni, 2008; Petersen et al., 2001; Rasquin, Loder, Visser, Lousberg, & Verhey, 2005; Tabert et al., 2006). Der amnestische LKB-Subtyp nach Petersen (2001) zeigt in der funktionellen Bildgebung meist ein ähnliches Muster wie bei der AD, allerdings milder ausgeprägt (Drzezga et al., 2003; Minoshima et al., 1997; Mosconi et al., 2005; P.J. Nestor, T.D. Fryer, P. Smielewski, & J.R. Hodges, 2003a). Unter den amnestischen Patienten kann ebenfalls eine Heterogenität von ^{18}F FDG-PET-Aufnahmen beobachtet werden. Die Probanden mit dem amnestischen LKB-Subtyp unterschieden sich in der Studie von Anchisi et al. (2005) in der Bildgebung vor allem nach ihrem Verlauf. 14 Probanden, die bei der Verlaufsuntersuchung nach einem Jahr zur AD konvertierten, zeigten bei der Erstuntersuchung im ^{18}F FDG-PET eine bilateral reduzierte Glukoseaufnahme im unteren parietal-medialen Temporallappen und dem posterioren Cingulum. Hypometabolismus im posterioren Cingulum zeigten auch Patienten mit dem amnestischen LKB-Subtyp in Studien von Minoshima (Minoshima, Foster, & Kuhl, 1994; Minoshima et al., 1997) und Patienten, die zur AD konvertierten in einer Studie von Mosconi (2004). Außerdem wurden der Precuneus (Minoshima et al., 1994; Minoshima et al., 1997) und ebenfalls der untere Parietalkortex (Matsuda, 2007; Mosconi et al., 2004) genannt. In der Studie von Drzezga et al. zeigten die Patienten mit LKB, welche später zur AD konvertierten, ebenfalls einen signifikant geringeren Glukosemetabolismus in den Bereichen des posterioren Cingulums bilateral sowie im rechten Precuneus verglichen mit Patienten, die stabil blieben (Drzezga et al., 2003). Probanden mit einem stabilen Verlauf der amnestischen LKB-Form zeigten den Glu-

kosehypometabolismus lediglich im dorsolateralen frontalen Kortex. Prädiktiv für die Konversion zur AD soll der Studie von Chetelat et al. (2003) zufolge, die beim PET vor allem die in dem parietalen Assoziationskortex erfolgende Glukosehypometabolismus und weniger prädiktiv der Glukosehypometabolismus im posterioren Cingulum sein. Wenn Studien berücksichtigt werden, in welchen auch der nicht-amnestische LKB-Subtyp eingeschlossen wurde, so wird eine hohe Varianz erst recht deutlich (de Leon et al., 2001; De Santi et al., 2001; C. Huang et al., 2003; Mosconi et al., 2006; Mosconi et al., 2005). Dies liegt vor allem daran, dass einer nicht-amnestischen LKB oft andere Erkrankungen und auch andere Arten von Demenz zugrunde liegen können (Gauthier et al., 2006; Petersen & Morris, 2005).

3.3.2.2 Funktionelle Veränderungen bei AD

Die Studien zu ¹⁸FDG-PET-Veränderungen bei AD, die zwischen 1989 und 2004 veröffentlicht wurden, zeigten, dass die Glukoseaufnahme im Assoziationskortex bereits **vor dem Auftreten der Symptomatik** reduziert ist (Mosconi, 2005). Vorwiegend im parieto-temporalen Bereich und dem posterioren Cingulum sind die Veränderungen früh zu bemerken (Minoshima et al., 1997). Besonders ausgedehnt werden die Veränderungen der Glukoseaufnahme im parietalen und temporalen Kortex gesehen, die für die anstehenden kognitiven Defizite prädiktiv sind (Haxby et al., 1986). **In fortgeschrittenen Stadien der Krankheit** dehnen sich die genannten Veränderungen auf die frontalen Bereiche aus, wobei das Zerebellum, die Thalamuskern und die Basalganglien relativ ausgespart bleiben (de Leon et al., 1983; Foster et al., 1984; Friedland, Brun, & Budinger, 1985; Koss, Friedland, Ober, & Jagust, 1985; Minoshima et al., 1997). In all diesen Studien gibt es keine klaren Angaben zu den Veränderungen im hippokampalen Bereich. Frühere Modelle der PET-Scanner hatten eine relativ geringe räumliche Auflösung (7-10 mm) und konnten daher keine Analyse kleinerer Regionen wie Hippokampus vornehmen. Nur in fünf Studien aus dieser Zeit wurde von Glukoseaufnahmeveränderungen im hippokampalen Bereich bei der LKB sowie der AD berichtet, wobei hier eine detaillierte anatomische Analyse dieser Struktur, wie z. B. mit der manuellen Auswahl bestimmter Regions of Interest (ROI) vorgenommen wurde (de Leon et al., 2001; de Leon et al., 1997; De Santi et al., 2001; P.J. Nestor, T.D. Fryer, P. Smielewski, & J.R. Hodges, 2003b; Ouchi et al., 1998). Neben dem Instrument liegt dies auch an der Methode selbst - so fehlen bei PET die üblichen Koregistrierungsprozesse, die bei der MRT-Analyse vorgenommen werden (Jagust et al., 1993; McKelvey et al., 1999). Infolge dessen ist das Hippokampus bei der Längsschichtung, welche gewöhnlich zur Analyse der PET-Aufnahmen verwendet wird, relativ klein abgebildet, die sagittale- oder koronale Schichtung vom MRT bilden ihn jedoch größer ab. Die unterschiedlichen Ergebnisse der neurodegenerativen Veränderungsmuster der AD beim MRT und PET können deshalb oft alleine der Methode zugeschrieben werden.

Im Stadium der **leichten AD** wird in den PET-Aufnahmen, welche im Ruhezustand gemacht wurden, eine verringerte Glukoseaufnahme in den Regionen des posterioren Cingulums sowie im lateralen parietalen Neokortex erkennbar (Langbaum et al., 2009).

Bei einer **mittelschweren AD** werden ebenfalls Veränderungen im posterioren Cingulum und dem lateralen parietalen und temporalen Neokortex, entsprechend dem bekannten Verteilungsmuster und der Intensität der Neuropathologie des Stadiums der AD erkennbar (Csernansky et al., 2004; P. C. Davis et al., 1995; C. R. J. Jack et al., 2002; Mortimer, Gosche, Riley, Markesbery, & Snowden, 2004; Nagy et al., 1999; Nagy et al., 1996). Manchmal sind diese asymmetrisch (Desgranges et al., 1998) und mit einer Variabilität bezüglich anderer Regionen verteilt (Foster et al., 1983; Foster et al., 2007; McGeer et al., 1986; Minoshima, Frey, Koeppe, Foster, & Kuhl, 1995). Die am meisten Heterogenität aufweisende Regionen umfassten die Areale des motorischen Kortex, den primären visuellen Kortex sowie den Precuneus (Volkow et al., 2002) und den temporo-parietalen Bereich der linken Hemisphäre (Schröder et al., 2001).

4 Kognitive Reserve

Die Veränderungen des Gehirns, die die AD und ihr präklinisches Stadium LKB kennzeichnen, machen sich schon früh bemerkbar (Braak & Braak, 1991; Braak et al., 1993; Pantel, Kratz, Essig, & Schröder, 2003a). Gegebene Hirnschädigungen bestimmen auch nicht zwangsläufig, dass Funktionsbeeinträchtigungen entstehen. Auf die individuelle Varianz, welche hier besteht, wurde bereits 1981 hingewiesen. In seiner Studie über den soziokulturellen Einfluss auf die Demenzprävalenz im höheren Lebensalter schrieb Gurland (1981): "It is still an open matter whether there is an important sociocultural contribution to the prevalence of Alzheimer's and other forms of dementia occurring in the senium, but evidence now available is sufficiently intriguing to warrant further study of the issue" (zit. Nach Stern (2012)).

4.1 Passive Kompensation und zerebrale Reserve

Auf die Möglichkeit des Ausgleiches und des latenten Vorhandenseins der Alzheimer Pathologie ist erstmals Katzman mit seiner Arbeitsgruppe in einer 1988 durchgeführten post mortem Studie aufmerksam geworden (Katzman et al., 1988). Es wurde festgestellt, dass Personen, die bereits eine Alzheimer-Pathologie entwickelt haben, in ihren kognitiven Leistungen unauffällig sind. In dieser Studie zeigten 10 Personen mit dieser Besonderheit, eine Tendenz dazu, älter als die Vergleichsgruppe zu sein und ein größeres Gehirnvolumen zu haben, verglichen mit der Gruppe, die bereits zur AD manifestierte. Mortimer et al. haben herausfinden können, dass die Widerstandsfähigkeit der Personen, die ein größeres Hirnvolumen aufweisen, gegenüber der Alzheimer-Pathologie im höheren Alter größer ist (Mortimer, Snowden, & Markesbery, 2003). Katzman bestätigte in einer späteren Studie, dass solche Individuen eine höhere Neuronendichte aufweisen, welche durch eine größere Anzahl von Synapsen miteinander verbunden sind (Katzmann, 1993). Die Möglichkeit eine Alzheimer-Pathologie nach den Braakschen Stadien zu entwickeln, ohne dabei kognitiv auffällig zu werden, belegten weitere Studien.

Schon in den neunziger Jahren veröffentlichte Snowden die bahnbrechenden Ergebnisse zu dem Zusammenhang zwischen zerebraler Reserve und Leistungsfähigkeit aus der „Nonnenstudie“, die 1986 durchgeführt wurde (Snowdon, 1997; Snowdon, Kemper, Mortimer, Wekstein, & Markesbery, 1996). 678 Ordensschwwestern im Alter von 74 bis 106 Jahren aus insgesamt sieben Klöstern gaben ihr Einverständnis dafür, dass ihre Gehirne post mortem pathologisch untersucht werden können. In den 30-er Jahren haben 72 der Schwestern ein Bewerbungsschreiben verfasst, welches eine autobiographische Erzählung sowie eine Moti-

vation der Entscheidung für ein Klosterleben beinhalten sollte. Dabei waren Kindheitserinnerungen und besondere Ereignisse des Lebens zu beschreiben. Die Bewerbungsschreiben wurden von Snowdon und seiner Arbeitsgruppe nach Ideenanzahl pro Texteinheit und der grammatischen Komplexität (geringe/hohe linguistische Fähigkeiten) analysiert. Post mortem konnte festgestellt werden, dass die hohe Ideenanzahl in den Erzählungen invers mit dem Schweregrad der Alzheimer-Pathologie (Neurofibrillenbündel und senile Plaques) im Neokortex korrelierte. Im Frontalhirnbereich, dem Temporallappen sowie dem Parietallappen ergaben sich hochsignifikante Unterschiede ($p \leq 0.001$). In einer Untersuchung von Bennett im Rahmen der gleichen Studie wurde bei 60 der 180 Ordensschwestern, die im Durchschnitt alle etwa 85 Jahre alt waren, eine Alzheimer-Pathologie und dabei ein unauffälliger kognitiver Status festgestellt (Bennett, Schneider, Bienias, Evans, & Wilson, 2005; Bennett, Schneider, Wilson, Bienias, & Arnold, 2005). In der Studie von Driscoll et al. (Driscoll et al., 2006) wiesen 21 der 54 Personen mit neuropathologischen Stadien einer AD zu Lebzeiten keine kognitiven Defizite auf.

Aus diesen Feststellungen lässt sich ableiten, dass bei größerer Komplexität und Dichte der neuronalen Netzwerke im Gehirn, zu Lebzeiten mehr Teile aufgrund von Pathologie verloren gehen können, die Information dennoch immer noch ausreichend gut verarbeitet wird (Richards & Deary, 2005). Manche Surrogatmarker zerebraler Reserve repräsentieren aus vielen Sichten das neurale Substrat direkt und sind recht einfach zu konzeptualisieren. So kann beispielsweise das Gehirnvolumen mit Hilfe der Bildgebung gut erfasst werden und lässt sich auch mit der kognitiven Leistungsfähigkeit in Verbindung setzen (A. M. J. MacLulich et al., 2002). Je mehr es sich allerdings dem zellulären Level annähert und Faktoren wie die Neuronenanzahl oder die Synapsendichte bzw. Dendritenlänge untersucht werden, desto komplizierter beginnt das Thema für die qualitative Erfassung zu werden. Es gibt eine Reihe von Studien, in welchen gezeigt werden konnte, dass selbst diese mikrostrukturelle anatomische Differenzen registriert werden können (Holtmaat & Svoboda, 2009; Lövdén, Wenger, Mårtensson, Lindenberger, & Bäckman, 2013). Die Mängel der Erfassung im Konzept der zerebralen Reserve durch das direkte Messen vom individuellen biologischen Substrat des Menschen ist und bleibt aktuell eine der wichtigsten Einschränkungen dieser Theorie (Richards & Deary, 2005).

Ein weiteres hypothetisches Konstrukt zur zerebralen Reserve, auch als „Schwellenwertmodell“ (threshold model) bezeichnet, kommt von Satz (Satz, 1993). Es geht dabei um die „Hirnreservekapazität“ (brain reserve capacity), die interindividuell variieren kann – in konkreten Beispielen handelt es sich dabei um einzelne Kriterien wie den Kopfumfang oder die Synapsenanzahl. Hirnläsionen oder Neurodegeneration jenseits des Schwellenwertes können durch kognitive Defizite bemerkbar werden. Nach dem Überschreiten von diesem Schwel-

lenwert kommt es zur Manifestation der Demenz. Diese Formulierung zählt vor allem, wenn es um die Differenz zwischen dem Ausmaß der Pathologie und der kognitiven Leistungsfähigkeit geht. So werden zwei Patienten, welche den gleichen Umfang an Hirnpathologie aufweisen, aber unterschiedliche Hirnreservekapazitäten besitzen, auch an unterschiedlichen Zeitpunkten eine manifeste Demenz entwickeln (vgl. Abb. 3). Der Patient mit der größeren Hirnreservekapazität (Patient 1) profitiert von ihr. Die gleiche Läsion, bei einem Patienten mit einer niedrigeren Hirnreservekapazität (Patient 2) resultiert in einem klinischen Defizit. Die Erklärung dafür ist, dass der Schwellenwert beim Patienten 2 schon überschritten wird, wobei Patient 1 bei gleichem Schwellenwert noch Reservemöglichkeiten besitzt.

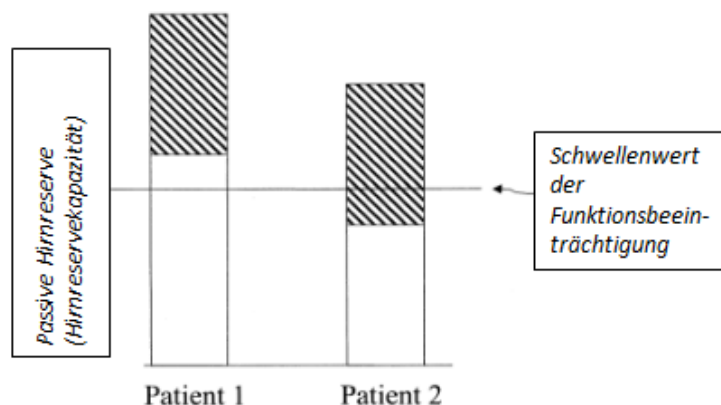


Abb. 3: Passive Hirnreserve – Schwellenwert der Funktionsbeeinträchtigung (modif. nach Stern, (2002)).

Die größere Hirnreservekapazität stellt damit einen protektiven Faktor dar und die geringere Hirnreservekapazität kann einen Faktor für größere Vulnerabilität bilden. Unter anderem geht es auch darum, dass ein Individuum, welches bereits Vorschädigungen am Gehirn hat, weniger an Neurodegeneration oder an neuen Schädigungen kompensieren kann, als ein anderes Individuum, das sie nicht hat. Mit jeder neuen Schädigung kann der Schwellenwert bereits überschritten sein.

Die Hirnreserve wird aus mehreren Gründen als passiv bezeichnet. Der fixierte Schwellenwert, ab dem funktionelle Schädigungen sichtbar werden und der für alle einheitlich ist, ist einer der Gründe. Im Fall der AD wird es die Synapsenanzahl sein, die sich reduziert bis zu dem Punkt, an dem sich eine Demenz manifestiert (Stern, 2002). Der zweite Grund ist, dass die Schwellenwertmodelle im Wesentlichen zu den quantitativen Modellen zählen. Diese setzen voraus, dass eine bestimmte Schädigung die gleiche Veränderung in jedem Individuum auslöst und die Veränderungen sich später summieren. Dabei werden jedoch individuelle Unterschiede in der Informationsverarbeitung bei kognitiven Anforderungen und die qualitativen Unterschiede zwischen verschiedenen Arten der Hirnschädigungen nicht mitberücksichtigt. „Passiv“ ist die Hirnreserve auch dadurch, dass es wenige Möglichkeiten für den Men-

schen gibt, selbst proaktiv auf diese Einfluss auszuüben. Im Folgenden wird kurz auf die Risiko- und Schutzfaktoren der zerebralen Reserve eingegangen, wobei die jeweils zu den einzelnen Faktoren veröffentlichten Studien erläutert werden.

4.1.1 Schutzfaktoren der zerebralen Reserve

4.1.1.1 Körperliche Aktivität

Durch das regelmäßige aerobe Training kann nicht nur das hippocampale Volumen und somit der Wachstum neuer Neuronen bewirkt werden (Sattler, Erickson, Toro, & Schröder, 2011). Auch eine Vergrößerung des Volumens von grauer und weißer Substanz im präfrontalen und temporalen Kortex findet vor allem bei älteren Menschen statt (Colcombe et al., 2006). Präventiv kann körperliche Aktivität das Volumen der frontalen, okzipitalen, entorhinalen und hippocampalen Regionen vergrößern und durch die Vergrößerung des Umfangs der grauen Substanz vor kognitiven Beeinträchtigungen um das Zweifache schützen (Erickson et al., 2010). So konnte belegt werden, dass mehr körperliche Aktivität (gemessen in gelaufenen Hausblöcken pro Woche) nach neun Jahren die oben genannten Veränderungen in den Gehirnen junger Erwachsenen bewirkt. Ältere Probanden, die körperlich aktiver waren und einen besseren Fitnesszustand hatten, zeigten in anderen Studien schon zu Beginn ein größeres hippocampales Volumen und auch ein größeres Volumen im medialen temporalen Bereich, als die weniger aktiven Probanden (Erickson et al., 2009; Honea et al., 2009). In einer Studie der eigenen Arbeitsgruppe konnte eine inverse Korrelation zwischen den Bildungsjahren als einem Indikator der aktiven kognitiven Reserve (vgl. Kap. 4.2.1.) und den neurologischen Soft Signs (NSS) - diskreten sensorischen und motorischen Defiziten, welche oft mit der AD und der LKB einhergehen - festgehalten werden (Urbanowitsch, Degen, Toro, & Schröder, 2015). Schon zuvor wurden die NSS im Zusammenhang mit niedrigeren Scores der exekutiven Funktionen (Chan et al., 2009; Chan et al., 2011) sowie der Bildung (Sattler et al., 2011) beschrieben. Die in dieser Studie (Urbanowitsch et al., 2015) mit der Heidelberger NSS Skala (Schröder et al., 1992) getesteten Probanden (221 ältere Probanden aus der in den 1930er Jahren geborenen Probanden der ILSE-Kohorte und 256 jüngere Probanden, aus der in den 1950er Jahren geborenen Probanden der ILSE-Kohorte) wurden in Hinsicht auf ihre Diagnosen sowie ihr Alter (LKB, AD und kognitiv unbeeinträchtigte Probanden jung/alt) in vier Gruppen aufgesplittet. Es ergab sich eine hoch signifikante inverse Korrelation der höheren NSS-Scores mit der CR, die in Bildungsjahren erfasst wurde. Nachdem für den Bildungsgrad korrigiert wurde, wiesen die NSS-Scores der jüngeren sowie der älteren Probanden keine signifikanten Unterschiede mehr auf. Dies spricht zusätzlich für einen Zusammenhang der motorischen Fähigkeiten mit der Neurogenese und dessen protektiven Effekt bei demenziellen Veränderungen.

Der Wachstumsfaktor BDNF (von engl.: „Brain-derived neurotrophic factor“; dt. etwa: „Vom Gehirn stammender neurotropher Faktor“) gehört zur Gruppe der Neurotrophine. BDNF ist beim Schutz existierender Neuronen und Synapsen mit aktiv und an der adulten Neurogenese und dem Wachstum von neuen Neuronenzellen beteiligt (Woo & Lu, 2009). Es konnte gezeigt werden, dass eine BDNF-Infusion zur Neurogenese bei Ratten führt (Scharfman et al., 2005), genauso wie, dass die hippocampale Neurogenese im Gyrus dentatus bei erwachsenen Menschen stattfindet (Eriksson et al., 1998). In Tierversuchen konnte nachgewiesen werden, dass die körperliche Aktivität die Expression von BDNF vor allem im Hippokampus hochreguliert (H. Chen et al., 2008; Gobbo & O'Mara, 2005; Griffin et al., 2011; Kempermann, 2015; O'Callaghan, Ohle, & Kelly, 2007; van Praag, Kempermann, & Gage, 1999). Auch ältere Menschen zeigen einen erhöhten BDNF-Gehalt im Serum und das somit ausgelöste Wachstum des Hippokampusvolumens. In einer randomisierten kontrollierten Studie konnten Erickson und seine Arbeitsgruppe (Erickson et al., 2011) feststellen, dass sich bei den 60-70-jährigen gesunden älteren Probanden, die dreimal wöchentlich an einem aeroben Training mittlerer Intensität teilnahmen, das Hippokampusvolumen innerhalb eines Jahres um zwei Prozent vergrößerte. In der Kontrollgruppe aus 60 Probanden, die in diesem Zeitraum genauso oft Stretching statt aerobem Training ausgeübt hatten, verringerte sich hingegen das Volumen vom Hippokampus um 1,40 % und 1,43 %. Vor allem vergrößerte sich der Hippokampus bei der Gruppe, die am aeroben Training teilnahm im anterioren Bereich, in welchem das Gyrus dentatus liegt und die Zellproliferation stattfindet (van Praag et al., 1999) sowie im Subiculum und der CA1-Region. Der posteriore Hippokampus zeigte nur geringe Veränderungen. Auch ergab sich ein Trend hinsichtlich der Vergrößerung vom Thalamus in beiden Gruppen, welcher jedoch nicht an das Signifikanzniveau heranreichte ($F(2,114) = 0.65$; $P > 0.52$). Es konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Größenzunahme vom Hippokampus und dem BDNF-Anstieg im Serum beobachtet werden ($r = 0.36$; $P < 0.01$).

4.1.2 Training der visuell-räumlichen Fähigkeiten

Kognitive Stimuli, die spezifischer für die Hippokampusfunktion sind, besitzen nur einen begrenzten Einfluss auf die Zellproliferation, führen aber zur Rekrutierung neuer Neuronen, die über längere Zeit erhalten bleiben (vgl. Abb. 4). Dieser Effekt konnte in zahlreichen Studien an Tieren nachgewiesen werden (Gould & Tanapat, 1999; Kempermann, 2015; Kempermann & Gage, 1999; Kronenberg et al., 2003; Leuner et al., 2004).

Die Regulation der Neurogenese im Hippokampus kann in eine weniger spezifische Phase der Proliferation der Vorläuferzellen und eine spezifische Phase des selektiven Erhaltens unterteilt werden (Kempermann, Chesler, Lu, Williams, & Gage, 2006; Kempermann, Jess-

berger, Steiner, & Kronenberg, 2004; Kempermann, Kuhn, & Gage, 1997; Winner, Cooper-Kuhn, Aigner, Winkler, & Kuhn, 2002). Sowohl die Zellproliferation als auch die Erhaltung der Neuronenzellen sind von einer bestimmten Aktivität abhängig. Die körperliche Aktivität, welche die Proliferation der Zellen im Hippokampus robust steigert (Brown et al., 2003) und somit für die neuronale Reifung und funktionelle Integrität sorgt (Kronenberg et al., 2003; van Praag et al., 1999), kann daher von der kognitiven Stimulation im Sinne der Funktion für die Zellen abgegrenzt werden (vgl. Abb. 4).

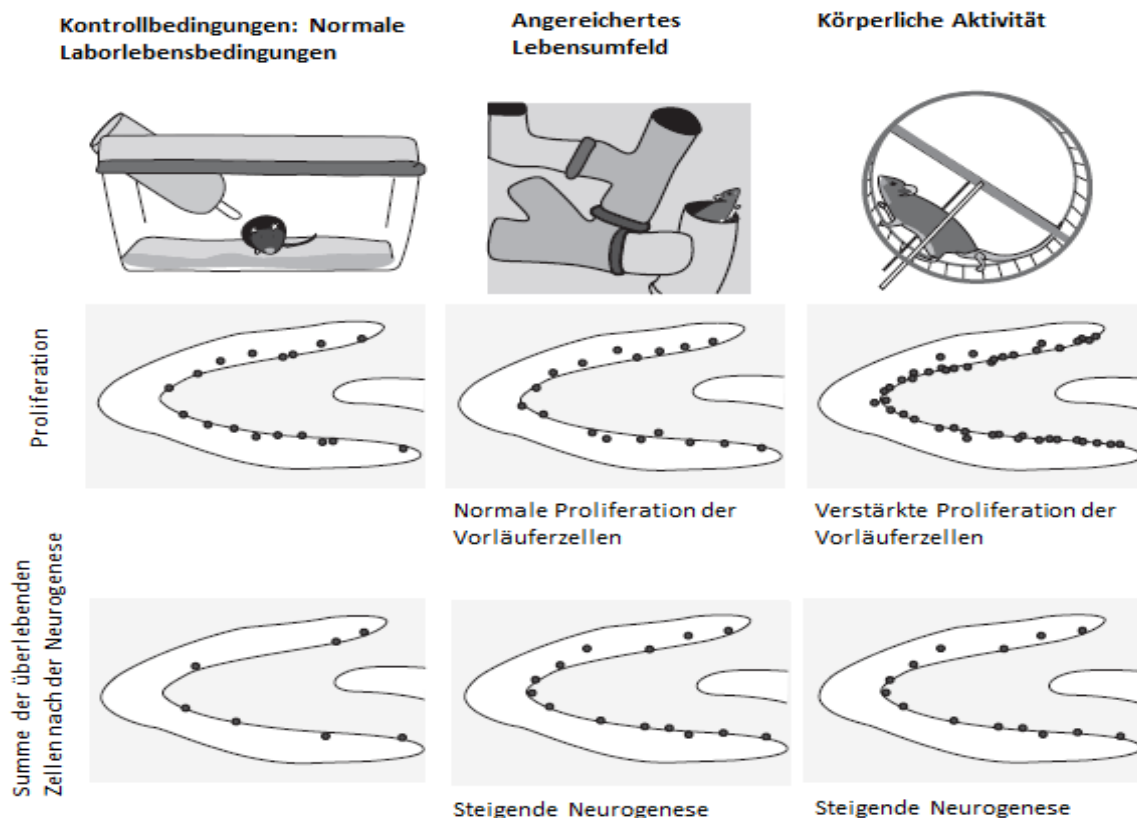


Abb. 4: Verschiedene Aktivitätstypen beeinflussen die hippocampale Neurogenese auf unterschiedliche Art und Weise.

Die nichtspezifischen Stimuli, wie körperliche Aktivität, steigern die Proliferation der Vorläuferzellen im Gyrus dentatus. Die spezifischeren Stimuli wie eine Anreicherung des Lebensumfelds mit Stimuli ermöglicht vor allem die Erhaltung und das Überleben der neugeborenen Zellen (modif. nach (Kempermann, 2015; van Praag et al., 1999).

Auch in Studien mit Menschen konnte gezeigt werden, dass bei größerer Beanspruchung der visuell-räumlichen Fähigkeiten, eine Vergrößerung vom Hippokampus zu beobachten ist, da eine der Aufgaben vom Hippokampus die Erleichterung der räumlichen Navigation beinhaltet (O'Keefe & Nadel, 1978). In der Studie von Maguire et al. (2000) wurden männliche Taxifahrer aus London, die mehr als 1,5 Jahre Berufserfahrung hatten und bei welchen von trainierten Navigationsfähigkeiten ausgegangen wurde, mit gesunden Probanden verglichen. Dabei konnte festgestellt werden, dass der posteriore Bereich des rechten Hippokampus der

Taxifahrer signifikant größer war als in der Kontrollgruppe (df (1,30); $F = 4.1$; $P > 0.05$). Der anteriore Bereich war bei den Taxifahrern allerdings signifikant kleiner (df (1,30); $F = 5$; $P > 0.05$). Es gab eine hochsignifikante Korrelation zwischen dem Umfang und der Berufserfahrung der Taxifahrer, die Daten wurden für das Alter der Probanden korrigiert ($r = -0.6$; $P < 0.05$). Allerdings gab es auch eine Studie, in der bessere Navigationsfähigkeiten in Probanden gezeigt wurden, die bereits ein größeres Volumen des rechten posterioren Hippokampus aufwiesen (Schinazi, Nardi, Newcombe, Shipley, & Epstein, 2013). Bemerkenswert ist, dass eine Vergrößerung grauer Substanz in bestimmten Hirnarealen auch durch andere Tätigkeiten, wie z. B. dem Spielen eines Musikinstruments bewirkt werden kann (Gaser & Schlaug, 2003; Schlaug, Norton, Overy, & Winner, 2005). Allerdings konnte keine Auswirkung speziell auf den Hippokampus festgestellt werden.

Videospiele mit einer Hauptkomponente, die aus Navigation besteht, können eine Vergrößerung des Hippokampusvolumen bewirken (Kühn, Gleich, Lorenz, Lindenberger, & Gallinat, 2014). Die Hauptkomponente der Navigation in diesen Spielen wurde definiert als eine Notwendigkeit, sich in einer dreidimensionalen Umgebung zu orientieren und dabei strategische Anforderungen zu erfüllen. Es wurde eine signifikante Vergrößerung der Grausubstanz in dem rechten Hippokampus, dem rechten dorsolateralen präfrontalen Kortex sowie eine bilaterale Vergrößerung des Zerebellums nachgewiesen.

Wurde in der davor zitierten Studie zum aeroben Training (Erickson et al., 2011) festgestellt, dass das Volumen des Hippokampus vor allem im anterioren Anteil zunimmt, so konnte in aufgeführten Studien zu den Navigationsfähigkeiten die Vergrößerung vor allem im posterioren Bereich registriert werden (Maguire et al., 2000). Der Zusammenhang zwischen der Vergrößerung vom posterioren Hippokampus und den räumlichen Navigationsfähigkeiten konnte davor bereits mit Tierversuchen belegt werden (Colombo, Fernandez, Nakamura, & Gross, 1998; Hock & Bunsey, 1998; Moser & Moser, 1998; Moser, Moser, Forrest, Andersen, & Morris, 1995). Die Effekte der körperlichen Aktivität sowie der Anreicherung des Lebensumfelds ergänzen einander ebenfalls (Fabel et al., 2009).

4.1.3 Risikofaktoren der zerebralen Reserve

4.1.3.1 Bluthochdruck

Vor allem die altersbedingte Verdünnung der Hirngefäße, die mit dem Alter gewundener werden, führt zur Schwächung zerebrovaskulärer Reserven und der Dysfunktion zerebraler Regulationsmechanismen. Der Faktor des Bluthochdrucks verstärkt es um ein Vielfaches. Fokale und regionale Blutflussdissoziationen und -dysfunktionen führen zu Läsionen in der

grauen und weißen Substanz und manifestieren sich in Form von Mikroinfarkten und Hirnblutungen (Gąsecki, Kwarciany, Nyka, & Narkiewicz, 2013).

Das Alter sowie auch der Bluthochdruck stehen im Zusammenhang mit hirnatrophischen Veränderungen (Appelman et al., 2010). Die strukturellen Veränderungen, die durch Bluthochdruck bedingt sind, sind schon bei Patienten mit der LKB vor allem im mesialen und lateralen Temporallappen sowie dem Gyrus Cinguli, den parietalen und den mittleren frontalen Bereichen bemerkbar. Die frühesten Veränderungen setzen allerdings im entorhinalen Kortex und dem Hippokampus ein (Romanowski & Wilkinson, 2011). Zu den Hirnregionen, die eine besonders hohe Vulnerabilität im höheren Alter aufweisen, gehören der präfrontale Kortex, der Hippokampus, der untere temporale Kortex (N. Raz, Rodrigue, & Haacke, 2007; N. Raz, Rodrigue, Kennedy, & Acker, 2007) sowie der untere Parietallappen (N. Raz et al., 2005). Selbstverständlich sind auch Regionen, die nicht mit dem Alterungsprozess vulnerabler werden, vom Bluthochdruck betroffen. So werden durch Hypertonie die supplementär-motorischen Areale (X. Chen, Wen, Anstey, & Sachdev, 2006), der Cuneus (Taki et al., 2004), der Thalamus (Strassburger et al., 1997) und der entorhinale Kortex beschädigt (N. Raz et al., 2005). Die Zerstörung weißer Substanz durch den Bluthochdruck macht sich vor allem im frontalen Bereich bemerkbar (N. Raz et al., 2012). In mehr als dreißig Prozent der Fälle wird AD von der kardiovaskulären Pathologie begleitet und es gibt klinische Belege für einen Zusammenhang zwischen erhöhtem Blutdruck und dem Beginn der AD (Kalaria & Ballard, 1999). In einer Studie an Mäusen, in welcher diesem Zusammenhang nachgegangen wurde, wurde bei erwachsenen Tieren eine chronische Hypertonie ausgelöst. Durch diese entwickelten die Mäuse bereits nach drei Monaten im Vergleich zu der Baseline-Untersuchung signifikante kognitive Defizite, mikrovaskuläre Deposition von Aβ, Verlust der Pericyte im Gyrus dentatus und hippokampale Neurodegeneration (Kruyer, Soplop, Strickland, & Norris, 2015). In Studien an älteren Menschen wurde dem Zusammenhang zwischen Bluthochdruck und Demenz ebenfalls nachgegangen (Guo, Viitanen, Fratiglioni L., & Winblad, 1996; Harwood et al., 1999; Passant, Warkentin, & Gustafson, 1997; Prince, Cullen, & Mann, 1994). Meist waren es Querschnittsstudien. Die Ergebnisse waren nicht in allen Studien stimmig. So war in einer Studie der hohe Bluthochdruck bei Probanden, die älter als 70 Jahre waren und nach 9 bis 15 Jahren eine Demenz entwickelten, festgestellt worden (Prince et al., 1994). In einer anderen Studie, in der die Kungsholmen-Kohorte untersucht wurde, war ein hoher Blutdruck mit reduziertem Demenzrisiko assoziiert (Guo et al., 1996). In beiden Studien bestand die Vermutung, dass ein hoher Blutdruck nach dem Beginn der Demenz wieder niedriger wird, was die Interpretation der Studien, mit einem relativ kurzen Zeitraum zwischen der Blutdruckerfassung und dem Beginn der Demenz, schwieriger machte. In einer Längsschnittstudie wurde der Unterschied der am Honolulu Herzprogramm in 1965-1970 teilnehmenden Probanden untersucht – diese wurden in 1991 hinsichtlich der

Blutdruckeinstellung und dem AD-Risiko verglichen. Das Risiko der Demenz war signifikant höher bei Probanden, deren Bluthochdruck nicht eingestellt war (Launer et al., 2000). Bei 103 älteren Probanden mit hohem Blutdruck konnte im Vergleich zu Probanden mit normalem Blutdruck mit Hilfe der Bildgebung ein signifikant kleineres Gehirnvolumen und ein nicht signifikant reduziertes Hippokampusvolumen festgestellt werden (Wiseman et al., 2004).

4.1.3.2 Genetische Faktoren

In vielen Studien konnte nachgewiesen werden, dass sich Strukturen und Funktionen der Gehirnetzwerke in Abhängigkeit von genetischen Risikofaktoren unterschiedlich entwickeln. So wurden vor allem die Träger der Risikogene für AD ApoE ϵ 4 und SORL1 untersucht (Dean et al., 2014; Felsky et al., 2014). Der signifikante Zusammenhang zwischen dem ApoE ϵ 4-Genotyp und dem erhöhten Risiko für die Entwicklung der AD aufgrund von Beeinträchtigungen zerebraler Reserve konnte in Studien belegt werden (Corder et al., 1993; Ngandu et al., 2007; Ohara et al., 2011; Tupler et al., 2007). Bei der Berücksichtigung des ganzen Verlaufs waren die Unterschiede zwischen den ApoE ϵ 4 Träger und den Nicht-Träger mit 65 Jahren am ausgeprägtesten (Lind et al., 2006). Im jüngeren Erwachsenenalter konnte bei ApoE ϵ 4-Trägern eine anormale Mikrostruktur der weißen Substanz sowie eine verringerte mitochondriale Aktivität im posterioren Cingulum festgestellt werden (Valla, 2010). Mutationen im ApoE-Rezeptor SORL1 wurden mit der Manifestation von der AD in Verbindung gebracht und erzeugten die Veränderung der neuronalen Substanz (Bralten et al., 2011; Felsky et al., 2014; Wen, 2013). Obwohl in den meisten Studien die Bedeutung von ApoE ϵ 4 sowie SORL1 betont wurde, gehören die Gene, die die AD mit frühem Beginn verursachen – Presenilin 1, Presenilin 2 und der Amyloid Precursor Protein - zu Genen, die zu ähnlichen Abnormalitäten führen (D. H. Kim et al., 2014; Louvi, Sisodia, & Grove, 2004). Das Betonen genetischer Faktoren sollte in Hinsicht auf die Entwicklung der AD demzufolge mit größter Vorsicht erfolgen, da im Alter die Anzahl der exogenen Faktoren, welche die Manifestation der Krankheit begünstigen, kumuliert, weshalb genetische Faktoren und ihre Bedeutung zurücktreten.

4.1.3.3 Sozioökonomischer Status (SES) in der Kindheit und ungünstige Umweltbedingungen

Der sozioökonomische Status (SES) ist ein multidimensionales Konstrukt, das die Ermessung wirtschaftlicher Ressourcen neben dem sozialen Einfluss und dem hierarchisch bedingten sozialen Status beinhaltet (Adler et al., 1994; Braveman et al., 2005; Duncan & Magnuson, 2003). Kinder und Jugendliche haben keine Möglichkeit, sich selbst sozioökonomisch zu etablieren, deshalb kann ihr Status am SES ihrer Eltern oder ihrer Betreuer ermit-

telt werden. Dieser kann ihre Entwicklung unabhängig von ihrem späteren Werdegang und ihres eigenen SES mit beeinflussen. Vor allem wurde für die Erfassung der Folgen des SES in der Kindheit auf das Gehirn das MRT und die Analyse der weißen und der grauen Substanz verwendet. In vielen Studien wurde dabei ein Zusammenhang zwischen dem SES und der grauen Substanz festgestellt (Hanson, Chandra, Wolfe, & Pollak, 2011; Hanson et al., 2013; Luby et al., 2013), in anderen wiederum auch nicht (Brain-Development-Cooperative-Group, 2012). Wiederholte Analysen der grauen Substanz in den frontalen Hirnarealen bei Kindern zwischen fünf Monaten und vier Jahren ergaben einen positiven Zusammenhang mit SES (Hanson et al., 2013). Obgleich in den Analysen einer großen Kinderkohorte zwischen 4 bis 18 Jahren kein SES-Effekt auf die spezifischen lobären Volumina festgestellt werden konnte (Brain-Development-Cooperative-Group, 2012), war die kortikale Dicke in bestimmten präfrontalen Regionen bei Kindern mit einem geringeren SES weniger ausgeprägt (Lawson, Duda, Avants, Wu, & Farah, 2013; Noble, Houston, Kan, & Sowell, 2012). Otero und seine Arbeitsgruppe fanden Reifungsdefizite im präfrontalen Kortex mexikanischer Vorschulkinder (Otero, 1997). Grenzwertig signifikant positive Zusammenhänge wurden zwischen dem SES und dem Volumen der grauen Substanz im linken unteren frontalen Gyrus gefunden (Raizada, Richards, Meltzoff, & Kuhl, 2008). Noble und seine Arbeitsgruppe fanden bei 5-17jährigen zwar keinen signifikanten Einfluss des SES, jedoch vergrößerte sich das linke untere frontale Gyrus zunehmend mit dem Alter bei Kindern mit einem höheren SES (Noble et al., 2012). In ROI-Analysen konnten Unterschiede in Abhängigkeit vom SES in der Amygdala, dem hippocampalen, dem mittleren temporalen, dem linken spindelförmigen und dem rechten unteren anterioren okzipito-temporalen Gyri festgestellt werden (Hanson et al., 2011; Hanson et al., 2015; Jédnorog et al., 2012; Luby et al., 2013; Noble et al., 2012).

Da sich das Gehirn verstärkt vor allem pränatal und in der Kindheit entwickelt, ist der Einfluss des SES auf das Gehirn in der Kindheit von enormer Bedeutung (Hackman & Farah, 2009). Selbstverständlich stellt sich hier die Frage des Zeitpunkts der Datenerhebung, denn um den Einfluss anderer Faktoren auf das Gehirn auszuschließen und alleine die morphologischen Gegebenheiten zu analysieren, auf die das SES der Eltern Auswirkung gehabt haben könnte, muss so früh wie möglich angesetzt werden. Die früheste Analyse der Gehirnstruktur bezüglich des SES wurde dabei von Betancourt (Betancourt et al., 2015) an einmonatigen weiblichen afro-amerikanischen Babys durchgeführt. Selbst in diesem frühen Alter konnten sie feststellen, dass gesunde Babys aus Familien mit niedrigerem SES weniger graue Substanz im Kortex der beiden Hemisphären und den Hippokampi sowie der grauen Substanz in den Basalganglien und dem Thalamus zeigen, als Babys im gleichen Alter, die ökonomische Vorteile genießen konnten. Die Armut im frühen Kindesalter hat stärkere Auswirkung auf die spätere kognitive Entwicklung als in der Mitte und am Ende der Kindheit (Duncan, Yeung, Brooks-Gunn, & Smith, 1998).

Die zweite Frage, die sich stellt, ist die Abgrenzung des SES von sozialen Faktoren, die mit einem niedrigeren SES in der Kindheit einhergehen (Betancourt et al., 2015). Etwas weniger als die Hälfte der auf SES bezogener Intelligenz-Variabilität bei adoptierten Kindern ist auf die Adoptiv- und nicht auf die biologischen Eltern zu beziehen (Capron & Duyme, 1989). Dies führt schnell dazu, dass die Umweltfaktoren unterbewertet werden, da pränatale und postnatale Einflüsse in der Einschätzung der Gene mit enthalten sind. Dennoch sind einzelne Faktoren wie Ernährung, soziales Umfeld, oder Stress in dem Faktor SES hoch untereinander korreliert und so sollte mehr auf die Differenzierung der Effekte der einzelnen Elemente bei der Erhebung eingegangen werden (Hackman & Farah, 2009). Ein interessanter Versuch wurde hierbei von Staff et al. (Staff et al., 2012) unternommen. Dabei wurden bei 64-jährigen Probanden die einzelnen Faktoren für das SES in der Kindheit nacherhoben. Es wurde die Anzahl der Räume in der Wohnung/dem Haus, in welchem die Probanden im Alter von 11 Jahren gelebt haben; die Anzahl der Personen, die das Bad/die Toilette zusammen geteilt haben, sowie die berufliche Position des Vaters der Probanden, als sie 11 Jahre alt waren, erfragt. Lediglich die berufliche Position des Vaters korrelierte dabei signifikant positiv mit dem aktuellen Hippokampusvolumen der Probanden. Die Anzahl der Personen, die das Bad/die Toilette miteinander nutzten, korrelierte invers mit dem Gesamtvolumen des Gehirns, was möglicherweise auf die damaligen sanitären Bedingungen und damit pädiatrische Infektionskrankheiten, wie z. B. Kinderenzephalitis, zurückzuführen ist. Diese Art von Krankheiten galt zu dieser Zeit als schwer behandelbar, wurde nur selten bereits früh erkannt und verbreitete sich rasant. Ebenfalls weisen die zu früh geborenen Babys im späteren Leben Defizite der Selbstregulationsfähigkeiten auf, welche direkt mit exekutiven Funktionen im Zusammenhang stehen, so dass aufgrund dieser Situation bei manchen Kindern schon im Vorfeld ungünstige Prädispositionen für die spätere Entwicklung des Gehirns entstehen (Voigt et al., 2014; Voigt et al., 2013).

Zu den ungünstigen Bedingungen in der Kindheit („childhood adversity“) zählen eine Vielzahl von Faktoren wie Armut, Missbrauch und Vernachlässigung, Psychopathologie der Eltern sowie schlechtes soziales Umfeld, Kriminalität und Substanzmissbrauch (Seifan, Schelke, Obeng-Aduasare, & Isaacson, 2015). Obwohl die negative Auswirkung der schlechten Kindheitsbedingungen auf die Kognition und Hirnstruktur bereits nachgewiesen wurde (Pechtel & Pizzagalli, 2011), gibt es nur wenige Studien die diese Auswirkung in Zusammenhang mit klinischer Diagnose der AD in Zusammenhang gebracht haben. In einer bevölkerungsbasierenden Studie von 4000 älteren Probanden in Utah konnte nachgewiesen werden, dass Probanden, die im Alter von 11 bis 17 Jahren den Verlust ihrer Mutter erlebten, doppelt so häufig wie die Kontrollgruppe AD entwickelten (Norton et al., 2011). Zu ähnlichen Ergebnissen über den Zusammenhang zwischen dem Verlust der Eltern im frühen Alter und dem Demenzrisiko kamen auch Ravona-Springer et al. (Ravona-Springer, Beerli, & Goldbourt, 2012). Der nied-

rigere SES ist allgemein mit einem höheren Stresslevel assoziiert (G.W. Evans, 2004; Goodman, McEwen, Dolan, Schafer-Kalkhoff, & Adler, 2005; Lantz, House, Mero, & Williams, 2005). Starker Stress und Traumaerlebnisse führen zu Beeinträchtigungen der Hirnstrukturen, die ebenfalls bei der AD betroffen sind. Der Überschuss an Glucocorticoiden verhindert die Neurogenese im Hippokampus (Herbert et al., 2006). Langanhaltender Stress führte in Tierversuchen (Zhao, Xu, Xu, & Young, 2007) und auch in Studien, die an Menschen durchgeführt wurden (S.J. Lupien et al., 1996; A. M. MacLulich et al., 2005), zu hippocampaler Atrophie. Die Auswirkung schlechter Bedingungen in der Kindheit auf die Entstehung der AD verläuft womöglich nach dem Prinzip des latenten Expositionsmodells – Folgen der Kindheitstraumata, wie z. B. die Hippokampusgröße, verschlimmern sich nachfolgend mit Stressoren und Risikofaktoren im späteren Lebensalter (Seifan et al., 2015). Nicht zu unterschätzen sind dabei die sogenannten „sensiblen Zeitfenster“ – dabei geht es um Zeitfenster in der Kindheit, während welcher sich einzelne Hirnareale besonders effektiv entwickeln – ein Trauma oder soziale Vernachlässigung der Kinder speziell in diesen Zeitfenstern führt dazu, dass diese Areale und die entsprechenden kognitiven Funktionen das optimale Level nicht entwickeln, um im späteren Lebensalter Defizite kompensieren zu können (Höhl & Pauen, 2014; Pauen, 2012). Die Ergebnisse einer zweijährigen Studie an Patienten mit AD zeigten, dass erhöhter Cortisollevel bei der Baseline-Erhebung den höheren Ausmaß der Hippokampusatrophie selbst bei Patienten mit klassischer Alzheimer Pathologie vorhersagte (C. W. Huang et al., 2009).

4.1.3.4 Depression und posttraumatische Belastungsstörung

Das Auslösen von Veränderungen stressrelevanter Systeme in Kindern und Erwachsenen als Folge vom physiologischen Stress, wurde von vielen Autoren bereits beschrieben (Cohen, Doyle, & Baum, 2006; G.W. Evans & English, 2002; Hackman & Farah, 2009; S.J. Lupien, King, Meaney, & McEwen, 2001). Vor allem Veränderungen des präfrontalen Kortex – (die links frontalen Regionen (R.J. Davidson, 1995; R.J. Davidson, 1998; Schaffer, Davidson, & Saron, 1983; Tomarken & Keener, 1998) sowie des Hippokampus zählen zu den hirnanatomischen Folgen (S. J. Lupien et al., 2015; McEwen, 2000). Selbst Kinder depressiver Mütter haben unter der Hypoaktivität linksfrontaler Regionen zu leiden (Dawson, Frey, Panagiotides, Osterling, & Hessler, 1997; Tomarken, Dichter, Garber, & Simien, 2004). Der Einfluss von Depression im höheren Lebensalter auf die zerebrale Reserve ist vielfältig. Nicht nur hippocampale Atrophie (Lloyd et al., 2004), auch erhöhte Dichte der weißen Substanz (Herrmann, Le Masurier, & Ebmeier, 2008) und allgemeine hirnatrophische Veränderungen (Geerlings et al., 2012) wurden im Zusammenhang mit der Depression bestätigt.

In einem Review von Fotuhi et al. aus dem Jahr 2012 (Fotuhi, Do, & Jack, 2012) wurde unter den psychischen Erkrankungen, die die Größe des Hippokampus modulieren können, in erster Linie die Depression genannt. In einer Metanalyse konnten in fünf der zwölf Querschnittsstudien mit insgesamt 351 klinisch depressiven Patienten im Vergleich zu den Gruppen gesunder Probanden signifikante Differenzen in der Hippokampusgröße beider Hippokampi festgestellt werden (Videbech & Ravnkilde, 2004). Es bleibt weiterhin unklar, ob die Depression hippokampale Atrophie verursacht oder ob die reduzierte Hippokampusgröße eine Prädisposition für die klinische Depression bildet. Studien, in welchen die lebenslange Dauer der Krankheit mit der Hirnatrophie der Patienten aus unterschiedlichen Patientenpopulationen korreliert wurde, tendieren mit ihren Aussagen zu der Prädisposition-Hypothese (Dotson, Davatzikos, Kraut, & Resnick, 2009). Zwei Studien zu der Erfassung der Hippokampusgröße in der ersten Episode der klinischen Depression haben gegensätzliche Aussagen dazu, ob atrophische Veränderungen bei der Baseline bereits vorhanden waren (Cheng et al., 2010; Zou et al., 2010).

Auch die posttraumatische Belastungsstörung (PTBS) führt zu negativen Folgen für die zerebrale Reserve. Obwohl nach Aussage von Fotuhi et al. (2012) in mehreren Studien in Kriegsveteranen mit PTBS eine signifikante Hippokampusatrophie festgestellt werden konnte (J.D. Bremner et al., 1997; J. D. Bremner, Southwick, Darnell, & Charney, 1996; Gurvits et al., 1996), haben die Ergebnisse nach Korrektur für Alkoholismus, Schlafstörungen und klinische Depression oft an Signifikanz verloren (Agartz, Momenan, Rawlings, Kerich, & Homer, 1999; Bonne, 2001; Neylan et al., 2010; Schuff et al., 2001). Eine PTBS in der Kindheit wurde hingegen robust mit geringerer Hippokampusgröße assoziiert, welche auch noch im Erwachsenenalter anhielt (Neylan et al., 2010). In einer Zwillingsstudie an Kriegsveteranen wurde festgestellt, dass Veteranen mit PTBS einen im Durchschnitt um 10% kleineren Hippokampus haben. Ihre nicht am Krieg teilgenommenen Zwillingsgeschwister hatten jedoch auch eine ähnliche Größe des Hippokampus (Gilbertson et al., 2002). So ergibt sich einerseits die Assoziation zwischen Stress und traumatischen Ereignissen sowie negativem Einfluss auf die zerebrale Reserve; andererseits ist aber auch die erhöhte Vulnerabilität traumatischen Ereignissen gegenüber bei Personen mit einem kleineren Hippokampusvolumen vorstellbar.

4.1.3.5 Schädel-Hirn-Trauma

Ein Kopftrauma wirkt sich – unabhängig davon, ob dies ein einmaliges Ereignis oder viele Mikrotraumatas waren - im Sinne der selektiven Vulnerabilität auf die Größe des Hippokampus aus (Fotuhi et al., 2012). Damit läßt sich unter anderem die hohe Prävalenz der LKB und Demenz bei Kriegsveteranen und amerikanischen Footballspielern erklären (DeKosky, Ikonomic, & Gandy, 2010). Fotuhi et al. (2012) zitiert dabei eine Studie aus 100 Probanden, die professionelle Boxer oder Kampfkünstler waren und im Durchschnitt fünf Jahre lang an Wettkämpfen teilnahmen. Dabei wird von hippokampaler Atrophie berichtet, die bei 59% dieser Probanden entdeckt werden konnte (Orrison et al., 2009). Bei 24% der Patienten konnten hirnatrophische Veränderungen festgestellt werden. Auch berichtet Fotuhi et al. davon, dass Patienten mit einem Schädel-Hirn-Trauma (SHT) in der Vorgeschichte im Vergleich zur Gesamtbevölkerung eher zu einer früheren Entwicklung der Demenz tendierten (Nemetz et al., 1999). Atrophische Veränderungen, die drei bis sieben Monate nach dem Trauma beginnen, verbleiben in der Regel und gehen mit kognitivem Abbau sowie einem Gedächtnisverlust einher (Himanen et al., 2005; Serra-Grabulosa et al., 2005). Serra-Grabulosa et al. (2005) berichteten von der unzureichenden Plastizität bei Kindern, um die funktionellen und die strukturellen Veränderungen, die ein SHT auslöst, zu decken. Findet ein SHT in der Zeitspanne vom Kindesalter bis zur Adoleszenz statt, können hippokampale Atrophie, Verlust der weißen Substanz sowie Gedächtnisdefizite nicht mehr ausgeglichen werden. Auch im Review von Mathias & Wheaton (2015) bestätigte sich, dass ältere Probanden mehr an Reserve aufbringen und, nachdem für altersgemäße Veränderungen adjustiert wurde, bei einer SHT im jüngeren Lebensalter viel weniger kompensiert werden konnte. Unabhängig vom Alter (19-89 Jahre) konnte in der Studie von Johnson et al. (2012) nachgewiesen werden, dass nach einem einzelnen SHT Jahre später in 28 % der Gehirne der Betroffenen Aβ-Ablagerungen und Neurofibrillenbündel gefunden werden konnten.

4.2 Aktive Kompensation und kognitive (funktionelle) Reserve (CR)

1986 wurde zum ersten Mal die protektive Wirkung der Bildung (Berkman, 1986; Kittner et al., 1986) und des SES (Berkman, 1986) in Bezug auf die Demenzen erwähnt. Die Nachweise der Evidenz von der CR und somit die Entwicklung dieses Konzepts werden erstmals in den 90-er Jahren (M. M. Baltes, Kühl, & Sowarka, 1992; P. B. Baltes & Kliegl, 1992; Katzmann, 1993) veröffentlicht. Vor allem um die Jahrhundertwende wurde das Konzept populär, als die Theorie der passiven Hirnreserve um die aktive Komponente der CR ergänzt wurde, welche Yaakov Stern in 2002 (Stern, 2002) in seinem Artikel „What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept.“ beschrieb. Dabei ging Stern darauf

ein, dass nicht nur die Morphologie des Gehirns, sondern auch die interindividuelle Art der Aufgabenverarbeitung bei der Kompensation geschädigter Hirnareale eine Rolle spielt. Der erste Satz dieses Artikels besagt, dass bei wiederholten Beobachtungen keine direkte Verbindung zwischen dem Ausmaß neurodegenerativer Pathologie oder Hirnschädigung und der klinischen Manifestation der Schädigung ersichtlich wird (Stern, 2002). Deshalb könnte die kognitive (aktive) Reserve als die interindividuell variierende Fähigkeit des Gehirns, Schädigungen mittels funktioneller Plastizität zu kompensieren und Defizite zumindest teilweise auszugleichen (Schröder & Pantel, 2011; Stern, 2009) definiert werden. Diese Definition und ihre Bedeutung werden nachstehend kurz erläutert.

Zu Faktoren, die diese funktionelle Gestaltung mit modulieren oder den „Software-Faktoren“ der CR (wie sie später vom Y.Stern (Stern, 2009) bezeichnet wurden), gehören neben der erwähnten Bildung und dem SES auch andere, deren Bedeutung in umfangreichen Reviews diskutiert wurde (Fratiglioni & Wang, 2007; Valenzuela & Sachdev, 2006). Mit Hilfe dieser kann die Manifestation der AD in Form von einem bestimmten Ausmaß auftretender kognitiver Defizite mit Gedächtnisstörungen als Hauptmerkmal (Weltgesundheitsorganisation, 2010) auch bei vorhandener Hirnatrophie (Vemuri et al., 2011) interindividuell verzögert werden.

Zwei Patienten können beispielsweise dieselbe Hirnreservekapazität haben, jedoch wird der Patient mit der höheren CR mehr Hirnschädigungen kompensieren können, bevor die Demenz manifestiert (vgl. Abb. 5). Dafür sorgt dabei nicht das Hirnvolumen oder eine andere anatomische Größe, die bereits vorgegeben ist. Auch gibt es keinen Schwellenwert oder „cut-off“, nach welchem die Demenz manifestiert. Mehr Hirnatrophie kann in diesem Fall aktiv durch andere Kompensationsmechanismen toleriert werden.

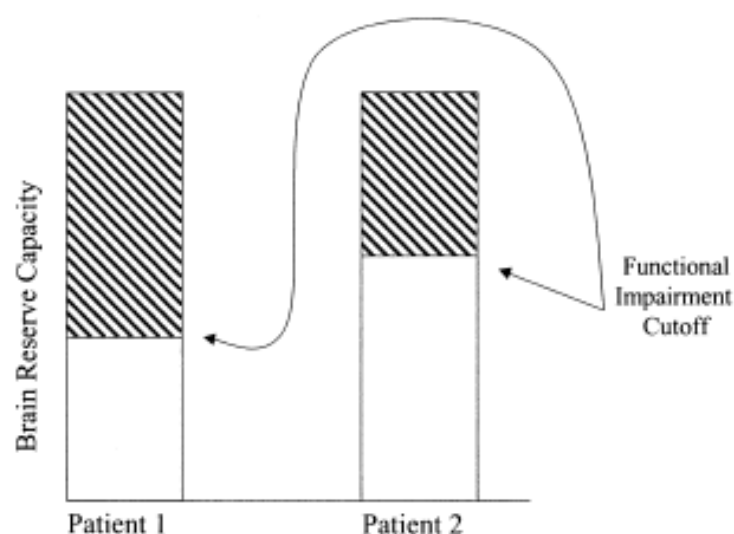


Abb. 5: Aktive Hirnreserve - Kompensation (modif. nach Stern (2014))

4.2.1 Risiko- und Schutzfaktoren der CR

Als wichtigster Indikator der aktiven (kognitiven) Reserve wurde der Bildungsgrad und die Gesamtdauer der Ausbildung (Übersicht in Fratiglioni & Wang (2007); Schröder und Pantel, 2011) genannt. Hoch gebildete Patienten mit AD schafften es, ihre Fähigkeiten im Alltag länger als niedrig gebildeten Patienten aufrecht zu erhalten, auch nachdem für sozioökonomische Indikatoren, gesundheitliche Probleme, Intelligenz und Lebensstil korrigiert wurde (McDowell, Guoliang, Lindsay, & Tierney, 2007; McGurn, Starr, & Topfer, 2004). Die CR wird durch das kognitive Aktivitätsniveau in Beruf (Wilson, Scherr, Schneider, Tang, & Bennett, 2007) und die Freizeit (Verghese et al., 2003) aber auch die soziale Teilhabe (Bassuk, 1999) erhöht. Allerdings tritt der protektive Faktor vom höheren SES vor dem der kognitiven Aktivität und des Bildungsgrades zurück, wie etwa anhand der Interdisziplinären Längsschnittstudie des Erwachsenenalters (ILSE) jüngst belegt wurde (Sattler, Toro, Schönknecht, & Schröder, 2012).

Ein weiterer Faktor, der sich schon im frühen Kindesalter entwickelt und ein zuverlässiger Indikator der CR ist, ist die prämorbid Intelligenz (I. J. Deary, Whalley, & Starr, 2009). Eine Zusammenfassung der wichtigsten Risiko- und Schutzfaktoren ist in der unten aufgeführten, nach Mangialasche et al. (2012) modifizierten Tabelle, kurz skizziert (vgl. Tab. 2).

Tab. 2: Risiko- und Schutzfaktoren der Demenz
modif. nach Mangialasche et al., (2012)

Risikofaktoren	Schutzfaktoren
Alter Genetik <ul style="list-style-type: none"> ■ ApoEε4 ■ Häufung in der Familie ■ verschiedene Gene (CR1; PICALM...) 	Genetik <ul style="list-style-type: none"> ■ Polymorphismen wie COMT
Vaskulär und metabolisch <ul style="list-style-type: none"> ■ zerebrovaskuläre Läsionen ■ kardiovaskuläre Erkrankungen ■ Diabetes melitus und prädiabetischer Zustand 	Lebensstil <ul style="list-style-type: none"> ■ körperliche Aktivität ■ moderater Alkoholkonsum
<i>Positiver Zusammenhang im mittleren Lebensalter, aber negativer Zusammenhang im fortgeschrittenen Lebensalter</i> <ul style="list-style-type: none"> ■ Hypertonie ■ hoher BMI (Übergewicht und Adipositas) ■ hohes Serumcholesterin 	Ernährung <ul style="list-style-type: none"> ■ mediterrane Diät ■ mehrfach ungesättigte Fettsäuren und Fisch ■ Vitamine B1, B12 und Folsäure ■ antioxidative Vitamine (A, C und E)
Lebensstil <ul style="list-style-type: none"> ■ Rauchen ■ hoher Alkoholkonsum 	Psychosoziale Faktoren <ul style="list-style-type: none"> ■ hohes Bildungsniveau und Sozioökonomischer Status ■ hohe Komplexität der Berufstätigkeit ■ weites soziales Netzwerk und soziale Aktivität ■ geistig stimulierende Aktivitäten
Ernährung <ul style="list-style-type: none"> ■ gesättigte Fettsäuren ■ Homocysteine ■ geringe Mengen an B-Vitaminen / hohes Homocystein 	
Sonstiges <ul style="list-style-type: none"> ■ Depression 	

Spätestens nach den zahlreichen Längsschnittstudien – als berühmteste sind wohl die Studien an den Schottischen Kohorten 1932 und 1947 zu nennen (Crawford, Deary, Starr, & Whalley, 2001; I.J. Deary, Pattie, & Starr, 2013; I. J. Deary et al., 2009; Murray et al., 2011; Murray et al., 2012; Staff et al., 2012; Whalley & Deary, 2001; Whalley, Deary, Appleton, & Starr, 2004; Whalley et al., 2000), konnte festgestellt werden, dass einzelne Indikatoren (Proxies) der CR und ihre Wirkung auf die kognitive Leistungsfähigkeit im Alter nicht ohne Weiteres unabhängig voneinander eruiert sind. So müssen neben der umfassenden Erfassung der kognitiven Leistungsfähigkeit, die Multikausalität der prämorbidem Faktoren, die die CR beeinflussen und auch die Biomarker der AD mitsamt ihren Interaktionen in Betracht gezogen werden (Vemuri et al., 2011). Es entstand ein methodisches Problem, wobei für die genaue Erfassung jedes einzelnen Faktors komplizierteste Strukturgleichungsmodelle auf-

gestellt werden mussten (I. J. Deary et al., 2009; Murray et al., 2012; Staff et al., 2012). Wie im Kapitel 4.1. bereits diskutiert, besteht in der Kindheit keine Einflussmöglichkeit auf viele pränatale und sozioökonomische Bedingungen, hier beginnt sich die CR erst zu bilden und es ist vor allem die Bildung, die die neurale Reserve vergrößert und somit eine Protektion für spätere Risiken bildet (Amieva et al., 2014; Anttila et al., 2002; Bruandet et al., 2008; Dekhtyar et al., 2015; C. Qiu, Bäckman, L., Winblad, B., Agüero-Torres, H., Fratiglioni, L., 2001; Stern, Alexander, Prohovnik, & Mayeux, 1992). Im höheren Alter, nach der Berentung oder dem Aufgeben beruflicher Tätigkeit, sind es vor allem kognitive und körperliche Freizeitaktivitäten, mit welchen kognitive Leistung zusätzlich gefördert werden kann (Middleton & Yaffe, 2009; Sattler et al., 2012; Scarmeas & Stern, 2003; Verghese et al., 2003; Wang, Karp, Winblad, & Fratiglioni, 2002). Das Spektrum dieser und die Möglichkeit der Veränderung sind dabei geringer, verglichen mit jüngerem Lebensalter. Das Zwischenspiel verschiedener Faktoren entsteht demnach vor allem im erwachsenen aktiven Lebensalter, in welchem viele in der Kindheit erlebte und vererbte Faktoren durch das eigene Verhalten, den gesunden Lebensstil sowie einen aktiven beruflichen Einsatz und zusätzliche Bildung relativiert werden können (vgl. Abb. 6.).

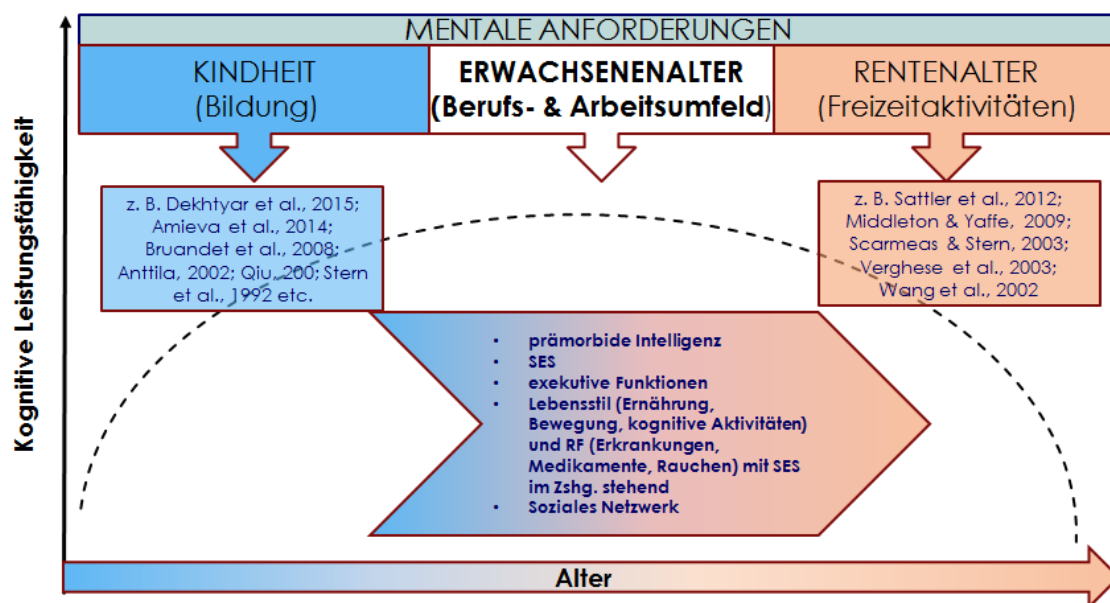


Abb. 6: Mentale Anforderungen im Erwachsenenalter als Schutz gegen Demenz (modifiziert nach Riedel-Heller & Luck (2015) (SES = sozioökonomischer Status; RF = Risikofaktoren).

Durch die zeitübergreifende Möglichkeit des Einflusses auf die CR, wird bei der Evaluierung der Risiko- und Schutzfaktoren daher immer öfter eine Lebensspannenperspektive auf die entstehende Erkrankung eingenommen (Dekhtyar et al., 2015; Richards & Deary, 2005; Scarmeas & Stern, 2003; Whalley, Dick, & McNeill, 2006). Aktuelle Studien in der Erfor-

schung der CR setzen den Effekt auf kombinierte Effekte verschiedener Faktoren (Bartrés-Faz & Arenaza-Urquijo, 2011; Bastin et al., 2012; Scarmeas et al., 2004) und die Erstellung unterschiedlicher Indizes aus diesen für das frühe, mittlere und späte Lebensalter (Riedel-Heller & Luck, 2015). In dieser Arbeit geht es vor allem um drei Indikatoren der CR, die erhoben werden konnten – Bildung, berufliche Position als Ausdruck des SES sowie die prä-morbide Intelligenz.

4.2.1.1 Bildung

Die wohl umfassendste Übersicht zur Bildung und Demenz (mit Studien von 1980 bis 2011 mit insgesamt 133 Artikeln und 437,477 Probanden) im Kontext der CR wurde bisher von Meng & D'Arcy (Meng & D'Arcy, 2012) veröffentlicht. Im Kontext der CR diskutierten die Autoren insbesondere, dass eine höhere Bildung, a) die Prävalenz und die Inzidenz der AD reduziert, b) keinen Einfluss auf den Beginn der Demenz hat, c) in einen schnelleren kognitiven Abbau resultiert, d) keinen Effekt auf das Sterbealter hat, e) zu besserer klinischer Leistungsfähigkeit bei der Ersterfassung der Daten führt, f) eine größere Hirnpathologie in postmortem und bildgebenden Studien induziert. Die Autoren betonten hierbei, dass Bildung als aussagekräftiges Proxy der CR sehr fragwürdig sei, da die kristalline Intelligenz bei der Erfassung der CR viel mehr erklären würde (S. M. Albert & Teresi, 1999; Manly, Schupf, Tang, & Stern, 2005). Dennoch hat sich die Analyse der Bildung als sinnvoll in Bezug auf Demenz erwiesen. Fünf Reviews waren bereits (Caamano-Isorna, Corral, Montes-Martinez, & Takkouche, 2006; Fratiglioni & Wang, 2007; Paradise, Cooper, & Livingston, 2009; Sharp & Gatz, 2011; Valenzuela & Sachdev, 2006) vor dem zitierten Review erschienen. Meng & D'Arcy haben versucht, ihre Übersicht umfangreicher zu machen, indem die Einschlusskriterien möglichst breit gefasst waren und Studien unabhängig von ihrem Typ und Design eingeschlossen wurden. Es konnte festgestellt werden, dass das gepoolte Odds Ratio unter den Prävalenzstudien beim Vergleich der niedriger zu den höher gebildeten 2.61 betrug (95%CI 2.21–3.07, $p \leq 0.001$), so dass Probanden mit niedrigerer Bildung ein 1.61-fach erhöhtes Demenzrisiko hatten im Vergleich zu Probanden mit hoher Bildung. Speziell für AD betrug das Odds Ratio 2.62 (95%CI 2.06–3.33, $p \leq 0.001$). Das Odds Ratio unter den Inzidenzstudien betrug 1.88 (95%CI 1.51–2.34 $p \leq 0.001$), was bedeutet, dass Probanden mit niedrigerer Bildung ein um 0.88 höheres Risiko hatten, eine Demenz zu entwickeln, als Probanden mit hoher Bildung. Die Unterschiede waren in beiden Fällen signifikant.

Die Behauptung, dass niedrigere Bildung nicht unbedingt ein Prädiktor für die Demenz sei, wurde mit der gepoolten Analyse von Letenneur et al. (Letenneur et al., 2000) untermauert, die anhand von vier bevölkerungsbasierten europäischen Studien gezeigt haben, dass bei der Erfassung der Bildung auch das Geschlecht eine wichtige Rolle spielt. Das statistische

Modell erlaubte dabei die Anpassung für solche Faktoren wie das Rauchen, das Geschlecht und vaskuläre Krankheiten. Verglichen mit Probanden, die die höchste Anzahl der Bildungsjahre besaßen, wiesen Frauen mit einem niedrigen und mittleren Bildungsniveau ein höheres Demenzrisiko auf (niedriges Bildungsniveau - Odds Ratio 4.3, 95% CI 1.5–11.9; mittleres Bildungsniveau - Odds Ratio 2.6, 95% CI 1.0–7.1). Für Männer lag das Odds Ratio hingegen bei ca. 1.0 – es gab also keinen Unterschied zwischen den Bildungsgruppen. Dieser Unterschied deutet darauf hin, dass für die Assoziation zwischen niedriger Bildung und der Demenz ein weiterer noch nicht bekannter Faktor eine Rolle spielen könnte (Whalley et al., 2006).

Sehr interessant sind auch Studien zum Effekt der Bildung auf die kognitive Leistungsfähigkeit im Alter (Jefferson et al., 2011; Murray et al., 2011; Staff, Murray, & Whalley, 2004) - in all diesen Studien war eine signifikante Auswirkung der Bildung auf die Kognition im späten Alter zu verzeichnen, diese erwies sich dabei als ein robuster Marker.

Wird speziell von der AD gesprochen und werden weitere Faktoren, wie z. B. die Biomarker, berücksichtigt, ist zu erkennen, dass der Effekt der Bildung davon abhängig variiert (Roe et al., 2011). So gab es bei Probanden mit niedrigen Phosphor Tau-Werten keinen Effekt der Bildung oder des Gesamthirnvolumens auf den Beginn des kognitiven Abbaus und auch keinen Interaktionseffekt zwischen diesen beiden Werten. Jedoch waren beide Prädiktoren für den kognitiven Abbau bei Patienten mit hohen Phosphor-Tau-Werten. Denn bei niedriger Bildung und geringerem Gesamthirnvolumen setzten die kognitiven Defizite früher ein.

4.2.1.2 SES / Berufliche Komplexität

In Hinsicht auf den SES existieren viele Sichtweisen und genauso viele Erhebungsinstrumente, was den Vergleich der Studienerkenntnisse besonders schwierig macht. So wurden in einem Review von Fratiglioni & Wang (Fratiglioni & Wang, 2007) sechs Studien zusammengefasst. In zwei dieser Studien wurde der SES in der Kindheit erhoben, wobei in einer davon der Beruf des Vaters, in der anderen die Haushalts- sowie die sozioökonomischen Verhältnisse erfasst wurden. Die anderen vier Studien fokussierten sich auf SES im Erwachsenenalter, manche stützten sich dabei auf die berufliche Komplexität, andere auf Faktoren des Einkommens, der Bildung und des Berufes, die miteinander kombiniert wurden. Bei dieser heterogenen Lage der Dinge werden hier in Kürze die wichtigsten Zusammenhänge von SES und der CR im Alter zusammengefasst, wonach verstärkt auf den Beruf eingegangen wird.

Die Studien, in welchen SES in der Kindheit erforscht wurde, belegten einen signifikant inversen Zusammenhang zwischen schwierigen sozioökonomischen Verhältnissen in der

Kindheit und der kognitiven Leistungsfähigkeit im hohen Alter (Lynch, Kaplan, & Shema, 1997) bzw. dem steigenden Risiko für die AD (Moceri et al., 2001). Dazu zählen solche Faktoren wie größere Familien, weniger wohlhabende Stadtbezirke (Moceri, Kukull, Emanuel, van Belle, & Larson, 2000) und der SES der Eltern (Turrell et al., 2002). Die Präsenz eines ApoE4-Allel verstärkt diese Faktoren zusätzlich (Moceri et al., 2001). Der höhere SES in der Kindheit, der auf günstigeren sozioökonomischen Verhältnissen basiert, wirkt sich laut Studien auf die bessere kognitive Leistungsfähigkeit im Alter aus, verringert dennoch nicht das Risiko einer Demenz (Wilson et al., 2005). Auch in der Studie mit 4398 Probanden von Everson-Rose und Kollegen (Everson-Rose, Mendes de Leon, Bienias, Wilson, & Evans, 2003) konnte festgestellt werden, dass der SES in der Kindheit nur einen geringen Einfluss auf die mentalen Fähigkeiten im späteren Leben hat, nicht aber auf den kognitiven Abbau.

In Studien, in welchen der SES im Erwachsenenalter erfasst wurde, konnte ein Zusammenhang von einem höheren SES mit einem verminderten Demenzrisiko belegt werden. In der Studie von Anttila et al. (2002) wurde der SES nach Einkommen und dem Beruf eingestuft. Der Beruf wurde dabei einer der drei Tätigkeitskategorien (körperliche, sitzende oder keine Tätigkeit) zugeordnet. In der Studie von Stern et al., (1994) wurde der Beruf in die gängigen US-Zensuskategorien (Hausfrau, Student, gelernt/ungelernt, Facharbeiter/Fachkraft, kirchlicher-/Büroarbeiter, Businessmanager/Beamter, professionell/technisch) eingestuft. Zwei andere Studien, in welchen das Einkommen, die Bildung sowie der Beruf erfasst wurden, zeigten einen Zusammenhang zwischen einem niedrigen SES und erhöhtem Demenzrisiko, wenn die Bildung ausgeschlossen wurde (D. Evans et al., 1997; Karp. et al., 2004). In einer weiteren Studie von Qiu et al. (2003) wurde diskutiert, dass die manuellen Arbeiter und Arbeiterinnen eine erhöhte Demenzinzidenz hatten, wenn ihre Arbeit mit der Güterproduktion zusammenhing.

Es gibt mehrere Studien, in welchen der Zusammenhang des Demenzrisikos und der beruflichen Komplexität betont wurde. In allen vier Studien, die die Einschlusskriterien des Reviews von Fratiglioni und Wang (2007) erfüllten, wurde von einem geringeren Demenzrisiko bei Probanden, die früher einen komplizierten Beruf ausgeübt haben, berichtet. Dabei war hier die Einordnung in die Berufsgruppen unterschiedlich: die Arbeitsgruppe von Seidler et al. (2004) machte die berufliche Komplexität von hoher beruflicher Position, höheren Kontrollmöglichkeiten und sozialen Anforderungen abhängig; in der Studie von Smyth et al. (2004) war die geringere berufliche Komplexität mit reduzierten mentalen und hohen körperlichen Anforderungen assoziiert; Andel et al. (2005) untersuchten die höhere berufliche Komplexität bei komplexer Interaktion mit Menschen und in der Längsschnittstudie von Karp et al. (2009) wurde von beruflicher Tätigkeit mit Daten und Menschen als Indikatoren für die höhere berufliche Komplexität berichtet.

Das Problem bei diesen Vergleichen ist die Schwierigkeit der Einstufung der beruflichen Komplexität – denn sowohl die Einkommenskriterien als auch das soziale Ansehen bei jeweiligem Beruf variieren von Land zu Land sehr. In Studien aus den Vereinigten Staaten wird oft von den oben genannten US-Zensuskategorien ausgegangen (Stern et al., 1994). Es ist dabei schwer zu sagen, ob die Studien zu SES aus den Vereinigten Staaten oder Großbritannien mit ähnlichen Studien in unseren Verhältnissen vergleichbar sind. Deutschland hat eine einzigartige Geschichte – viele Menschen haben durch den Einschnitt des zweiten Weltkrieges (1939-1945) ihre Schulbildung nicht beenden können und sind später zu Quereinsteigern geworden, die ihren beruflichen Aufstieg alleine ihren kognitiven Möglichkeiten zu verdanken hatten. Von 1949 bis 1990 existierten in Deutschland zwei Staaten mit Unterschieden in ihren politischen und ökonomischen Strukturen. In der sozialistischen Gesellschaft Ostdeutschlands wiesen die Einwohner eine Ähnlichkeit äußerer Lebensbedingungen auf und waren daher weniger am Zugang zu den Gütern interessiert (Schöllgen, Huxhold, & Tesch-Römer, 2010). Auch im Gesundheitswesen gab es in beiden Staaten zahlreiche Unterschiede, was die Patientenbehandlung betraf (Lüschen, Niemann, & Apelt, 1997). Laut Bundes-Gesundheitssurvey 1998 bestanden im Jahr 1998 immer noch ausgeprägte sozio-ökonomische Differenzen hinsichtlich des Gesundheitsverhaltens (Mielck et al., 2000). Allerdings glichen sich diese nach der Wiedervereinigung zumindest teilweise aneinander an, was u. a. auch daran erkennbar wurde, dass die höhere Mortalitätsrate in Ostdeutschland auf die in der „alten“ Bundesrepublik bekannten Werte zurückging (Vaupel, Carey, & Christensen, 2003). Unabhängig davon war die Operationalisierung des SES für den Vergleich beider Landesteile zu überarbeiten (T. Lampert, L. E. Kroll, S. Mütters, & H. Stolzenberg, 2013).

Um den sozialen Kontext auszuschließen und sich alleine auf die berufliche Komplexität zu fokussieren, werden mittlerweile oft Berufsdatenbanken wie *Dictionary of Occupational Titles* oder O*NET verwendet. Diese ordnen einzelne Berufe nach ihren Funktionen (wie z. B. Arbeit mit Daten, Menschen und unbelebten Objekten) und ihrem Anforderungsniveau/der Komplexität ein (Boots et al., 2015; Kröger et al., 2007; Smart, Gow, & Deary, 2014). In der Studie von Smart et al. (2014) wurde die berufliche Komplexität in der Schottischen Kohorte des Jahrgangs 1936 erhoben. Dabei wurde an gesunden Älteren untersucht, inwiefern die hauptsächlich ausgeübte berufliche Tätigkeit auf die kognitive Leistungsfähigkeit im Alter Einfluss hat. Vier kognitive Domänen – der IQ mit 70 Jahren, die allgemeine kognitive Leistungsfähigkeit, das Gedächtnis sowie die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit wurden zur beruflichen Komplexität, die durch Interaktion mit Daten, Menschen oder unbelebten Objekten definiert wurde, ins Verhältnis gesetzt. Die Analyse ergab, dass die Faktoren stark untereinander interkorrelierten. Probanden mit schwierigeren Berufen, die Interaktion mit Menschen und Daten beinhalteten, hatten weniger komplexere Aufgaben in der Interaktion

mit unbelebten Objekten zu bewältigen und erreichten mit 70 Jahren auch eine bessere kognitive Leistungsfähigkeit ($r = 0.16 - 0.29$). Probanden mit schwierigeren Berufen, die Interaktion mit unbelebten Objekten beinhalteten, tendierten zu niedrigeren Werten der kognitiven Leistungsfähigkeit im späteren Lebensalter (außer der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit). Auch konnte nachgewiesen werden, dass die größte Verminderung der Effektstärke (ca. 50-60%) beim Zusammenhang der beruflichen Komplexität und der kognitiven Leistungsfähigkeit durch die prämorbid Intelligenz (IQ mit 11) erfolgte. Die Komplexität des Berufs kann demnach zum Teil als Konsequenz der lebenslangen Stabilität kognitiver Leistungsfähigkeit gewertet werden. Anhand anderer Studien konnte jedoch auch ein signifikanter Einfluss der beruflichen Komplexität auf die kognitive Leistung im höheren Lebensalter nachgewiesen werden (Schooler, 2006; Schooler, Mulatu, & Oates, 1999). Die Komplexität der Arbeit motiviert die Menschen dazu, ihre intellektuellen Kapazitäten weiter zu entwickeln (Schooler, 1984; Schooler et al., 1999). Hinsichtlich der Risikoreduktion für die AD bei derselben Kategorisierung der Berufe konnte in einer großen kanadischen Stichprobe ($N = 3,557$) im Längsschnitt von 10 Jahren nachgewiesen werden, dass die berufliche Komplexität in Bezug auf Menschen oder unbelebte Objekte erst dann das Risiko um entsprechend 69 bzw. 52 Prozent reduzierte, wenn die Dauer der ausgeübten Tätigkeit über 23 Jahre betrug. Das Risiko für AD war vor allem bei Männern erhöht, die mit Daten arbeiteten ($HR = 2.60$, 95 % CI:1.11) (Kröger et al., 2007). Auch in der Studie von Boots et al. (2015) wurde festgestellt, dass eine höhere berufliche Komplexität mit reduziertem Hippokampusvolumen und erhöhter Hirnatrophie einhergeht, nachdem bezüglich des SES, des Risikos für die AD, der vaskulären Gesundheitsrisiken und der psychischen Gesundheit korrigiert wurde und für die kognitive Leistung der Probanden ($N = 323$) gematcht wurde. So konnten Probanden im mittleren Lebensalter und einem höheren Risiko für die AD, die einen komplizierteren Beruf ausüben, bei ähnlicher kognitiver Leistungsfähigkeit besser kompensieren. In dieser Studie bildete alleine die berufliche Komplexität in Bezug auf den Umgang mit Menschen einen signifikanten Zusammenhang mit den zerebralen Korrelaten, was aus der Sicht der Autoren für den Einfluss vor allem des sozialen beruflichen Faktors auf die CR spricht.

Bei Studien, die die Einschätzung des Berufs nach der Komplexität der Tätigkeiten vornahmen und den SES berücksichtigten, ließ sich neben der besseren Vergleichbarkeit ein größerer Einfluss der Bildung und der prämorbid Intelligenz feststellen. Aufgrund des engen Zusammenhanges des Berufs mit der Bildung und der prämorbid Intelligenz (Whalley et al., 2006), war es schwer, den Einfluss des Berufs unabhängig von diesen beiden Faktoren präzise einschätzen zu können (Karp. et al., 2004; Stern et al., 1994). Auch andere Faktoren sollten hier berücksichtigt werden. Der protektive Effekt der beruflichen Komplexität in Bezug auf die Demenz kann beispielsweise nicht unabhängig von den dabei entstehenden sozialen Netzwerken eingeschätzt werden, welche wiederum ein eigenständiges Schutzmechanismus

gegen die Demenz bilden (D. E. Barnes et al., 2007; Bennett, Schneider, Tang, Arnold, & Wilson, 2006; Holtzman et al., 2004). Der berufliche Faktor kann ebenfalls nicht nur aufgrund der protektiven Wirkung der Tätigkeitskomplexität eigenständig auf die Inzidenzrate der AD Einfluss nehmen, dies wird von Studien bestätigt (Schooler et al., 1999; Smyth et al., 2004). Eine höhere berufliche Position und bessere soziale Ressourcen können zu einer fassadären Ausdruckssymptomatik des Patienten führen und somit damit dazu beitragen, dass die AD länger nicht diagnostiziert bleibt (L. L. Barnes, Mendes de Leon, Wilson, Bienias, & Evans, 2004). Nicht nur die Folgen für die kognitive Leistungsfähigkeit bei weniger komplizierten Berufen, sondern auch mögliche Einflussfaktoren auf die zerebrale Reserve sollten nicht übersehen werden. Unter anderem ist die Aussetzung der Arbeiter mit weniger komplizierten beruflichen Tätigkeiten (Arbeiter in Fabriken) den neurotoxischen Stoffen von Bedeutung, da sie bei Probanden mit niedrigerem SES die Hirnreserve zum Negativen beeinflussen und somit zur AD führen kann (C. Y. Li, Wu, & Sung, 2002).

4.2.1.3 Prämorbid Intelligenz

In der Arbeit von Horn & Cattell (1966) wird zwischen kristalliner und fluider Intelligenz unterschieden, wobei die kristalline Intelligenz den erfahrungs- und (vor allem) wissensgebundenen Anteil der intellektuellen Fähigkeiten repräsentiert. Die fluide Intelligenz hingegen kann als Fähigkeit zum Problemlösen definiert werden. Horn & Cattell verweisen auf die unterschiedlichen Entwicklungsverläufe dieser beiden Intelligenzarten mit zunehmenden Alter, wobei die kristalline Intelligenz ein höheres Maß an Stabilität und Robustheit gegenüber Altersveränderungen als die fluide Intelligenz aufweist.

Besonders bei älteren Probanden kann die Erhebung präorbider Intelligenz durch zahlreiche Einflussfaktoren, wie die mit dem Alter zunehmenden Sinneseinschränkungen und körperliche Erkrankungen, erschwert werden. Hier hat sich deshalb die zusätzliche genaue Berücksichtigung des Bildungsgrades und des Berufs als unentbehrlich erwiesen (Lowe & Rogers, 2011). Ferner wurde eine Zusammenfassung verschiedener demografischer Variablen wie der Bildung, des Geschlechts, der Händigkeit sowie des Berufs zu einem präorbiden IQ-Index vorgeschlagen (Barona, Reynolds, & Chastain, 1984). Diese Daten können weniger von Störfaktoren, die etwa durch die Testsituation entstehen, beeinflusst werden und sind so gesehen robuster (Lezak, Howieson, & Loring, 2004). Speziell bei Patienten mit AD wird die Berücksichtigung demografischer Variablen zur Einschätzung präorbider Intelligenz explizit empfohlen (Paolo, Tröster, Ryan, & Koller, 1997). Dennoch gibt es auch Studien, in welchen sich demografische Daten als nicht immer repräsentativ für präorbide Intelligenz erwiesen haben (Alexander et al., 1997; D. E. Barnes, Tager, Satariano, & Yaffe, 2004; Rentz et al., 2004). Begründet wird es mit zahlreichen Berichten über Erfahrungen, die zeitlebens neben

der formalen Bildung und Berufstätigkeit gesammelt werden konnten und somit das Allgemeinwissen sowie die prämorbid Intelligenz bereicherten. Für die Erhebung prämorbid Intelligenz, die dieses erfahrungsgewonnene Wissen mit einschließen würde, erwiesen sich die so genannten Lesetests und in Deutschland analog dazu entwickelte Wortschatztests, als die genauesten Messinstrumente (Crawford, Stewart, Cochrane, Parker, & Besson, 1989; Lezak et al., 2004). Bei diesen Tests soll ein Wort beim Lesen korrekt ausgesprochen werden. Die Aussprache der Wörter erfolgt nicht nach den üblichen englischen grammatikalischen Regeln - somit muss der Proband, um den Test richtig ausführen zu können, auf sein bereits vorhandenes Wissen zurückgreifen. Der Test dient auf diese Weise der Einschätzung des Allgemeinwissens und somit der prämorbid Intelligenz. Aus methodischer Sicht lässt sich die Anforderung, die Wörter wiederzuerkennen und richtig zu lesen schlüssig begründen. Mit dem Wortschatztest werden semantische Gedächtnisinhalte geprüft, die vor allem im Jugend- und Erwachsenenalter erworben wurden und deren Erwerb weit vor dem Beginn des normalen oder pathologischen Alterungsprozesses liegt (Schmidt & Metzler, 1992). Durch den frühen Erwerb und die häufigere Aktivierung bleiben diese Inhalte nach dem Ribotschen Gesetz länger verfügbar (Ribot, 1882). Dies ist der Grund, weshalb ein Wortschatztest, der so konzipiert ist, dass Wörter wiedererkannt werden müssen, zur Erfassung der prämorbid Intelligenz empfohlen werden kann (vgl. z. B. (Wolfram, Neumann, & Wiczorek, 1986)). Der Verfasser des wohl bekanntesten Intelligenztests der Welt, David Wechsler, begründet die Validität dieses Verfahrens mit folgenden Worten: „... gilt der Wortschatz einer Person nicht nur als Index seiner schulischen Ausbildung, sondern auch als ausgezeichnete Maßstab seiner allgemeinen Intelligenz. Die Anzahl der Worte, über die ein Mensch verfügt, bildet ein Maß seiner Lernfähigkeit, seines Bestandes an sprachlichen Kenntnissen und seines allgemeinen Vorstellungsumfanges. Darin liegt anscheinend seine Güte als Intelligenztest begründet“ (vgl. dazu (Wechsler, 1956), S. 113). Im englischsprachigen Raum wurde eine Vielzahl solcher Lesetests eingesetzt. Zu den am meisten verbreiteten der englischsprachigen Versionen für Menschen mit Demenz, zählt der National Adult Reading Test (NART (Grober & Sliwinski, 1991; Nelson & O'Connell, 1978)). Es gibt insgesamt drei Versionen dieses Tests. Nelson entwickelte den Test NART mit der Normierung an der britischen Stichprobe (Nelson, 1982), später die zweite Auflage (NART-2; (Nelson & Willison, 1991)), den Test für die Bevölkerung in den Vereinigten Staaten - American National Adult Reading Test (Grober & Sliwinski, 1991) und auch für die Vereinigten Staaten und Kanada - North American Adult Reading Test (Blair & Spreen, 1989). NART zeigte hohe Korrelationen mit der allgemeinen Intelligenz (Blair & Spreen, 1989; Crawford et al., 1989; Grober & Sliwinski, 1991; Nelson & Willison, 1991), der Bildung (Maddrey, Cullum, Weiner, & Filley, 1996) sowie der beruflichen Komplexität (Crawford, Allan, Cochrane, & Parker, 1990) und

erwies sich als präzise für die retrospektive Einschätzung der Intelligenz (Crawford et al., 2001).

Auch eignete sich der Test für die Erfassung der prämorbid Intelligenz selbst bei dementiellen Veränderungen, da er auf der Erhebung der kristallinen Intelligenz basiert, die anders als das episodische Gedächtnis dem Verlust gegenüber relativ robust bleibt. McGurn et al. (McGurn et al., 2004) hat die Probanden aus der Schottischen Kohorte, die mit 11 Jahren mit dem Moray House Test No. 12 (MHT) hinsichtlich ihrer Intelligenz getestet wurden, nachverfolgt. Mit 79-80 Jahren wurden diese Probanden erneut getestet, diesmal mit dem NART. 45 Probanden, die eine Demenz entwickelten, zeigten eine niedrigere Leistung im NART im Vergleich zu kognitiv unbeeinträchtigt gebliebenen Probanden, aber auch eine signifikant niedrigere Leistung im MHT bereits mit 11 Jahren. Es gab eine Korrelation zwischen dem NART und der Einschätzung des Schweregrades der Demenz mit der MMSE, diese Korrelation war jedoch ähnlich in beiden Gruppen. Weitere Beweise zu der Sensitivität des NART bei der Erfassung der CR bei demenziellen Erkrankungen waren in den Studien von Vemuri et al. (2011), Rentz et al. (2010), (1997) und Snowden et al. (1996) zu finden.

4.2.2 Mechanismen der CR – neurale Reserve und neuronale Kompensation

2009 unterschied Y. Stern zwei Mechanismen der CR - die neurale Reserve und die neuronale Kompensation. Mit der neuralen Reserve sind die interindividuell variierende Effizienz, Kapazität oder Flexibilität der Netzwerke oder der kognitiven Muster gemeint, die in einem gesunden Gehirn bei der Bewältigung einer Aufgabe entstehen. Ein Individuum, dessen Netzwerke effizienter sind, eine größere Kapazität aufweisen oder flexibler sind, kann die Beeinträchtigung, die durch eine Hirnpathologie entsteht, besser kompensieren. Die neuronale Kompensation ist hingegen eine interindividuell variierende Fähigkeit, die es ermöglicht, die Beeinträchtigung der Standardnetzwerke bei der Aufgabenverarbeitung, die durch Hirnpathologie entstanden ist, durch Rekrutierung alternativer Gehirnstrukturen oder Netzwerke, auf die in gesundem Zustand nicht zugegriffen wird, auszugleichen. Diese Kompensation kann helfen, die Leistungsfähigkeit im gleichen Umfang zu erhalten oder zu verbessern (Stern, 2009).

Personen, die ein vergleichsweise hohes Atrophieausmaß aufweisen, dabei jedoch von einer aktiven CR profitieren können, zeigen klinisch weniger Beeinträchtigungen als Personen mit vergleichsweise geringerem Atrophieanteil (vgl. Abb. 7). Anders formuliert, bildet die CR eine Differenz zwischen der erwarteten und der real gegebenen Leistungsfähigkeit des Patienten. Bildgebende Methoden zeigen auf eine unverhüllte Art den pathophysiologischen Zustand des Gehirns des Patienten, die Neuropsychologie wird hingegen stark von der CR beeinflusst (Morbelli et al., 2013)

So kommt es zu einem Wechselspiel der CR und der zerebralen Reserve und der Auswirkung von diesem auf den individuellen Verlauf der AD bei den betroffenen Patienten (vgl. Abb. 7).

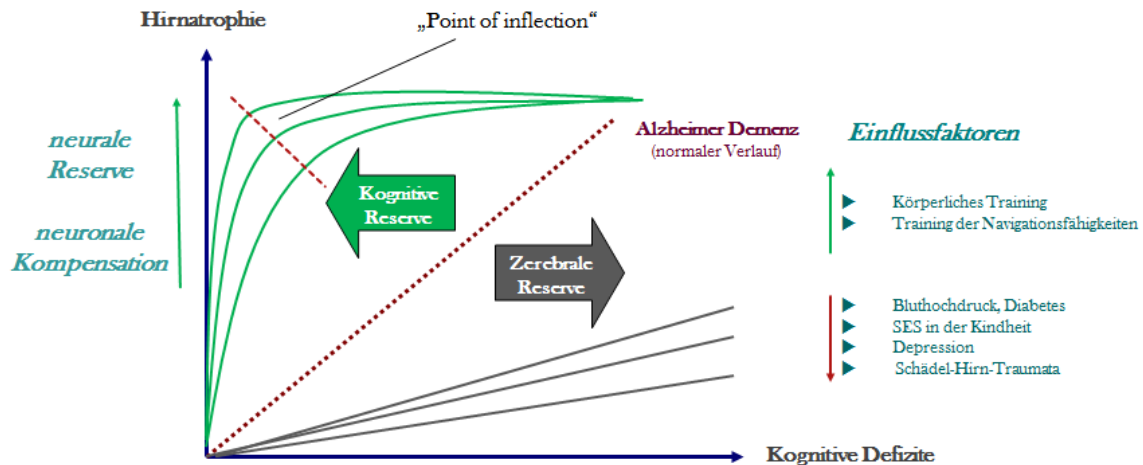


Abb. 7: Putative Auswirkungen der kognitiven/Hirnreserve auf den Verlauf der AD (Schröder & Andrejeva, 2015; modif. nach Stern (Stern, 2009)).

Wir gehen in dieser Darstellung von dem „üblichen“ Verlauf der AD aus, bei dem die kognitiven Defizite und die neurodegenerativen Veränderungen, die diese Krankheit auslösen, progressiv und abhängig voneinander zunehmen. Die x-Achse stellt die neuropsychologisch diagnostizierbaren kognitiven Defizite dar, die sich im Alltag bemerkbar machen. Auf der y-Achse ist die Hirnatrophie bzw. die Neuropathologie der AD verzeichnet, die mehrere Jahre vor dem Krankheitsbeginn entsteht und langsam zunimmt. Ab einem bestimmten Punkt wird die Neuropathologie durch kognitive Defizite als AD manifestieren. Bisweilen kann der Krankheitsverlauf dennoch durch die CR moduliert werden. Die grünen sowie die grauen Kurven stellen mögliche Verläufe der AD dar. CR mit den Mechanismen der neuronalen Reserve sowie der neuronalen Kompensation kann die Verzögerung der Krankheitsmanifestation verhindern, obwohl die Hirnatrophie der Probanden mit hoher CR im gleichen Maße wie bei Probanden mit niedrigerer CR zunimmt (vgl. Verläufe in grün). Doch auch bei einer hohen CR setzen an einem bestimmten Punkt die kognitiven Defizite und der Gedächtnisverlust ein. Diesen Zeitpunkt, der von dem Patienten aufgrund höherer CR in die Zukunft weiter verschoben wird, nannte Y. Stern „Abbiegungspunkt“ („point of inflection“ (Stern, 2009)). Ergänzend muss erwähnt werden, dass Patienten mit einer höheren CR (gemessen z. B. an den Bildungsjahren) die AD schneller entwickeln, nachdem sie bereits konvertiert haben (Hall et al., 2007; Scarmeas, Albert, Manly, & Stern, 2006; Stern, Albert, Tang, & Tsai, 1999) – mehr dazu in Kapitel 8.1.2. „CR und Lebenserwartung“. Die zerebrale Reserve wird, wie in Kap. 4.1. beschrieben, eher durch die äußeren Einflussfaktoren wie körperliche und psychische

Krankheiten bzw. SES in der Kindheit und somit öfter zum Negativen beeinflusst. Minimal kann mit Hilfe des Navigationstrainings und des körperlichen Trainings zum Positiven auf die Größe vom Hippokampus Einfluss genommen werden (vgl. auch Kap. 4.1.1.). Die Patienten mit grauen Verläufen auf der obigen Abbildung tendieren daher trotz weniger ausgeprägten Hirnatrophie als bei höher gebildeten Patienten (grün) zu früherem Auftreten und rascherer Entwicklung der Gedächtnisdefizite.

4.2.2.1 Neurale Reserve

Beim Konzept der neuralen Reserve wird angenommen, dass Individuen mit variierendem Pathologiegrad auf dieselben Gehirnnetzwerke zurückgreifen, wenn diese auch unterschiedlich beansprucht werden (D. Barulli & Stern, 2013). Barulli & Stern vertreten die Ansicht, dass das Alter sowie die neurodegenerativen Veränderungen die subjektive Schwierigkeit einer Aufgabe modulieren und die Effektivität der Gehirnnetzwerke reduzieren. Es ist daher verständlich, dass eine Aufgabe, welche für jüngere Individuen einfach ist, für ältere Individuen entsprechend aufwendig sein kann. In diesem Fall ist die Anstrengung der älteren Individuen höher. Die Aktivierung der Gehirnnetzwerke ist bei älteren Individuen ebenfalls höher. Die jüngeren Individuen erzielen die gleiche Leistung mit weniger Aufwand - die Effizienz der Gehirnnetzwerke kann somit bei jungen Individuen im Vergleich zu älteren Individuen als besser gewertet werden (Stern, 2009). Die höhere Aktivierung wäre auch in Individuen zu erwarten, die eingeschränkter sind (mehr neurodegenerative Veränderungen oder Läsionen aufweisen) im Vergleich zu weniger eingeschränkten Individuen (Solé-Padullés et al., 2009). Sind die Anforderungen einer Aufgabe größer, kann die Aktivierung in Individuen mit weniger hirnatrophischen Veränderungen ebenfalls größer sein, da die Netzwerkkapazität höher ist. Diese Unterschiede werden in Abbildung 8 an einem Model von Steffener & Stern (2012) mit Hilfe von zwei Kurven illustriert. Auf der x-Achse sehen wir die Aufgabenanforderung, auf der y-Achse die neurale Aktivierung. Werden für ein Beispiel Patienten gewählt, die durch die AD eingeschränkt sind und die eingeschränkteren Patienten mit den weniger eingeschränkten verglichen, so zeigen Patienten mit mehr Beeinträchtigung erst mal eine höhere Aktivierung des Netzwerkes, weil die Aufgabe für sie komplizierter erscheint und haben so eine niedrigere Effizienz. Bei Patienten, die weniger eingeschränkt sind, verläuft die Kurve flacher, da die Effizienz höher ist. So zeigen sie zum Anfang eine niedrigere Aktivierung, welche bei größerer Aufgabenanforderung dann steigt. Die CR kann dieses Verhältnis entsprechend modulieren, wie in der Studie von Stern zur CR und dem beruflichen Einfluss (1999) beschrieben wird.

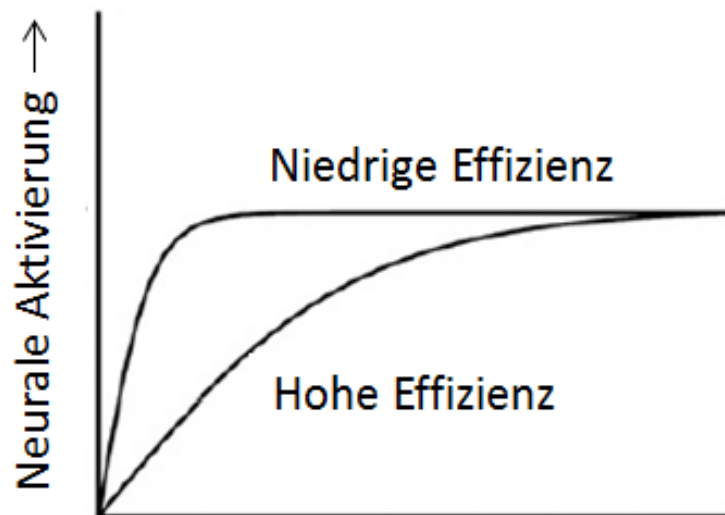


Abb. 8: Das Modell der aufgabenbezogenen neuronalen Aktivierung versus Aufgabenanforderung (a) – neurale Aktivierung steigt mit steigenden Aufgabenanforderungen auf zwei unterschiedlichen Ebenen, welche die niedrige und die hohe Effektivität repräsentieren (modif. nach Steffener & Stern, 2012).

Wird die Aufgabenanforderung, die für ältere Individuen entsteht, nicht mit berücksichtigt, ist die aufgabenbezogene Aktivierung in jungen und älteren Individuen gleich (D. Barulli & Stern, 2013). Mittlerweile gibt es die kompensationsbezogene Hypothese der Netzwerknutzung (compensation-related utilization of neural network hypothesis – CRUNCH), die diese Aussagen zusammenfasst, sie enthält ebenfalls die Aussage, dass Aktivierung in eingeschränkteren Individuen mit Steigerung der Aufgabenschwierigkeit abnimmt (P. A. Reuter-Lorenz & Cappell, 2008). Dies kann mitunter ein Ausdruck für die Überforderung der Gehirnetzwerke sein. Da dieses Schema die Funktionsweise derselben und nicht alternativer Netzwerke beinhaltet, sollte aus der Sicht von Stern (2009) immer noch von neuraler Reserve und nicht der Kompensation gesprochen werden.

4.2.2.2 Neuronale Kompensation

Von der neuronalen Kompensation kann gesprochen werden, wenn Individuen, die eingeschränkt sind, Netzwerke (und ihre kognitiven Strategien) einsetzen, die normalerweise nicht von gesunden Individuen verwendet werden. Diese alternative Netzwerkarbeit findet bei einer Aufgabe erst statt, wenn die Aufgabe ein bestimmtes Anforderungsniveau überschreitet oder die Kapazität des primären Netzwerks ausgeschöpft ist. In dieser Situation kann davon ausgegangen werden, dass das alternative Netzwerk rekrutiert wird, um alters- oder krankheitsbedingte neurale Veränderungen zu kompensieren. (vgl. Abb. 9) (Steffener & Stern, 2012; Barulli & Stern, 2013).

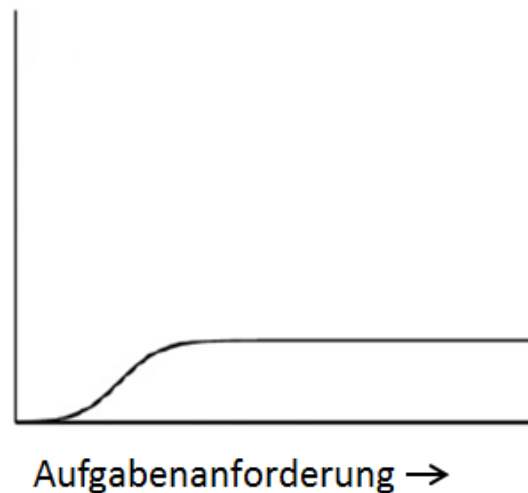


Abb. 9: Das Modell der aufgabenbezogenen neuralen Aktivierung versus Aufgabenanforderung (b) - Die neurale Aktivierung kann nicht mehr steigen, nachdem die Aufgabenanforderung ein bestimmtes Niveau erreicht hat, hier kann ein alternatives Netzwerk im Sinne von Kompensation rekrutiert werden (modif. nach Steffener & Stern, 2012).

Die zerebrale Aktivität kann je nach Aktivierung kompensatorischer Prozesse in dem gezeigten Metabolismus variieren (R. Cabeza, Anderson N.D., Locantore, & McIntosh, 2002).

Allgemein werden als kompensatorische Modelle im Alter (gesundes Altern) die „hemispheric asymmetry reduction in older adults (HAROLD)“ (Berlinger, Danelli, Bottini, Sberna, & Paulesu, 2013; R. Cabeza, 2002) und „posterior-anterior shift in aging“ (PASA) (S. W. Davis, Dennis, Fleck, Daselaar, & Cabeza, 2008) Modelle verwendet. Diese zeigen vor allem, dass die kompensatorische Aktivierung mit besserer Leistung einhergeht, dabei aber Unterstützung von alternativ rekrutierten Regionen braucht (Rossi et al., 2004). Die verteilte oder sich verlagernde Aktivierung in die präfrontalen und frontalen Areale spiegelt die kompensatorischen Mechanismen wider, die bei gesunden Älteren zur besseren kognitiven Leistungsfähigkeit zusätzlich rekrutiert werden (R. Cabeza, 2002; S. W. Davis et al., 2008), wie bereits bei Barulli & Stern (2013) diskutiert. Im HAROLD-Modell sind es typischerweise Regionen der kontralateralen (linken) Hemisphäre, welche ältere Individuen rekrutieren, die sich von den Regionen, die von jüngeren Individuen primär beansprucht werden (rechte Hemisphäre), unterscheiden. Bei älteren Individuen werden die präfrontalen Areale somit bilateral in Anspruch genommen.

Die Kompensation beruht meistens auf der Aktivierung der Netzwerke, welche die für die Aufgabe erforderlichen Funktionen erfüllen können, sowie mögliche unterstützende Netzwerke. Auch gibt es Studien, die demonstrierten, dass die kompensatorische Aktivierung nicht immer mit besserer Leistungsfähigkeit einhergeht (Steffener, Brickman, Rakitin, Gazes, & Stern, 2008; Steffener, Reuben, Rakitin, & Stern, 2011) wie bei Steffener & Stern (2012) be-

reits veranschaulicht wurde. Steffener & Stern (2012) berichten von Studien, in welchen von älteren Probanden beim Vergleich mit den jüngeren für die Ausführung einer Aufgabe kompensatorische Netzwerke eingesetzt wurden und diese trotzdem als Gruppe schlechtere Ergebnisse zeigten (Grady et al., 1994; Madden et al., 1999; Reuter-Lorenz, 2002). Dies könnte damit erklärt werden, dass alternativ rekrutierte Netzwerke die Leistung etwas steigern können, diese aber trotzdem weniger effizient sind als gesunde primäre Netzwerke, die noch keine Schädigung erlitten haben. In solchen Fällen wird der Gebrauch von einem alternativen Netzwerk als eine Möglichkeit genutzt, um die Leistung aufrechterhalten. Die *Theorie der Dedifferenzierung* steht diesem Konzept kontrovers gegenüber, da in dieser behauptet wird, dass mit dem Alter bestimmte Netzwerke nicht mehr so gut funktionieren, weil Sinnesleistungen abnehmen und die funktionale Integrität gestört ist (S. C. Li, Lindenberger, & Sikstrom, 2001; Lindenberger & Schaefer, 2008). Lindenberger & Schaefer beschreiben zugleich die deutliche Zunahme von Doppelaufgabenkosten bei gleichzeitiger Durchführung mehrerer Aufgaben unterschiedlicher Art und somit einen erhöhten Bedarf an kognitiver Kontrolle mit Hilfe der exekutiven Funktionen. Da jedoch auch die kognitive Kontrolle in ihrer Effektivität im Alter abnimmt (Mayr & Liebscher, 2001; N. Raz, 2000; Zacks, Radvansky, & Hasher, 1996), kann aus der Sicht von Lindenberger & Schaefer das kognitive Altern als „Verknappung einer zunehmend nachgefragten Ressource“ definiert werden. So wird die Aktivierung alternativer Areale bei Individuen, die eingeschränkter sind, damit erklärt, dass die anderen Netzwerke schon „aufgebraucht“ sind. Die älteren Individuen tendieren daher dazu, von einer differenzierteren Organisation der Netzwerke zu einer weniger differenzierten zurückzukehren, so, wie sie oft in Gehirnen von Kindern gesehen wird. Eine Möglichkeit dieses Dilemma zu lösen, wäre zu prüfen, ob die Individuen, die die beste Leistungsfähigkeit zeigen, auch den größten Grad der Bilateralität aufweisen (Craik, 2006). Ein Ansatz, der vom Stern (2009) vorgeschlagen wurde, wäre ebenfalls zu prüfen, ob die Dedifferenzierung in Altersveränderungen des Gehirns resultiert.

Eine andere Hypothese ist, dass es ein „generisches“ Netzwerk der CR gibt, das mehrere Funktionen bedient (Stern et al., 2008), dies sei dann nicht aufgabenspezifisch und kann bei der Ausführung unterschiedlicher Aufgaben eingesetzt werden. Die Hypothese begründet Stern damit, dass es eine Vielzahl von Aktivitäten gibt, welche trotz der Hirnpathologie durch die CR erhalten bleiben können (Stern, 2009). Diese Hypothese gilt es noch zu prüfen.

Bei all der Anzahl von Studien, die die neurale Grundlagen der CR betonen, darf nicht vergessen werden, dass der neuronalen Plastizität oft die kognitive Flexibilität zugrunde liegt (Lövdén, Bäckman, Lindenberger, Schaefer, & Schmiedek, 2010), welche uns wiederum zu der rein kognitiv basierten Interpretation der CR und ihrer Verhaltensweisen führt (Barulli & Stern, 2013). Diese Verhaltensweisen können sich in der Wahl der besten Strategie für eine

Aufgabenlösung widerspiegeln. An Probanden der Studie von Barulli (2013) mit einer höheren CR (verbale Intelligenz und Bildungsjahre) konnte gezeigt werden, dass die höhere CR bei entscheidungsstrategischen Aufgaben mit besserer Strategiewahl einhergeht. Viele der Gedächtnis- und mnemonischen Strategien können ebenfalls für die kognitive Umsetzung der CR sprechen. So hatte in HIV-infizierten Patienten die Wahl der besseren Merkstrategie immer einen Zusammenhang mit einem höheren IQ (2010); in der Studie von Czernochowski et al. (2008) haben Probanden mit hohem SES kompensatorische mnemonische Strategien verwendet, auf welche die Probanden mit niedrigerem SES nicht zugreifen konnten. Zusammenfassend kann auch die Erforschung der einzelnen kognitiven Strategien ein Weg sein, um die dahinterliegenden neuronalen Mechanismen zu erkennen. Die Faktoren, die zu einer besseren CR im Sinne von der kognitiven Umsetzung beitragen, werden im Kapitel 4.2.1. näher erläutert.

Im Modell von Steffener & Stern (2012) sind die zahlreichen Beziehungen zwischen den einzelnen Elementen der CR einzeln veranschaulicht und die Biomarker der AD wie Hirnvolumen, kortikale Dichte, Integrität und Hyperintensitäten der weißen Substanz, Glukosemetabolismus etc. ausreichend berücksichtigt, um daraus ein eigenständiges Konzept zu erstellen (vgl. Abb. 10). So wurden mit dem Pfeil „g“ klinische Ergebnisse veranschaulicht, die aufgrund alters- und pathologischer Hirnveränderungen entstehen. Alters- oder pathologische zerebrale Veränderungen, die durch die AD entstehen, können durch die neurale Aktivierung, die für diese Aufgaben verantwortlich ist (Pfeile „c“ und „d“), beeinflusst werden. Die neurale Aktivierung kann dabei auf unterschiedlichen Niveaus der Effizienz erfolgen (vgl. Abb. 10 oben, Abb 8, Abb. 9). Es gibt ebenfalls vier Möglichkeiten, wie die CR in diesem Model agieren kann. Pfeil „a“ zeigt an, wie durch die CR die klinischen Ergebnisse moduliert werden können. Pfeil „e“ zeigt an, wie der Einfluss der CR durch die Effizienz und Kapazität der neuronalen Reserve verändert wird. Pfeil „f“ zeigt eine Situation, in welcher die CR zum modulierenden Faktor wird. Zum Beispiel in einer Situation, in der ein wenig vorteilhaftes kompensatorisches Netzwerk eingesetzt wird, erzielen Personen mit einer höheren CR immer noch bessere Ergebnisse. Pfeil „h“ demonstriert, dass die CR das Ergebnis auch direkt, unabhängig von der aufgabenbezogenen Aktivierung, beeinflussen kann. Diese Situation wird anhand des sogenannten „generischen“ Netzwerks der CR (s.o. Stern et al. (2008)) demonstriert, welcher nicht von der aufgabenbezogenen Aktivierung abhängt. Die Abbildung ist durch die zitierten Studien illustriert, in welchen diese Beziehungen auf die eine oder andere Art und Weise veranschaulicht wurden.

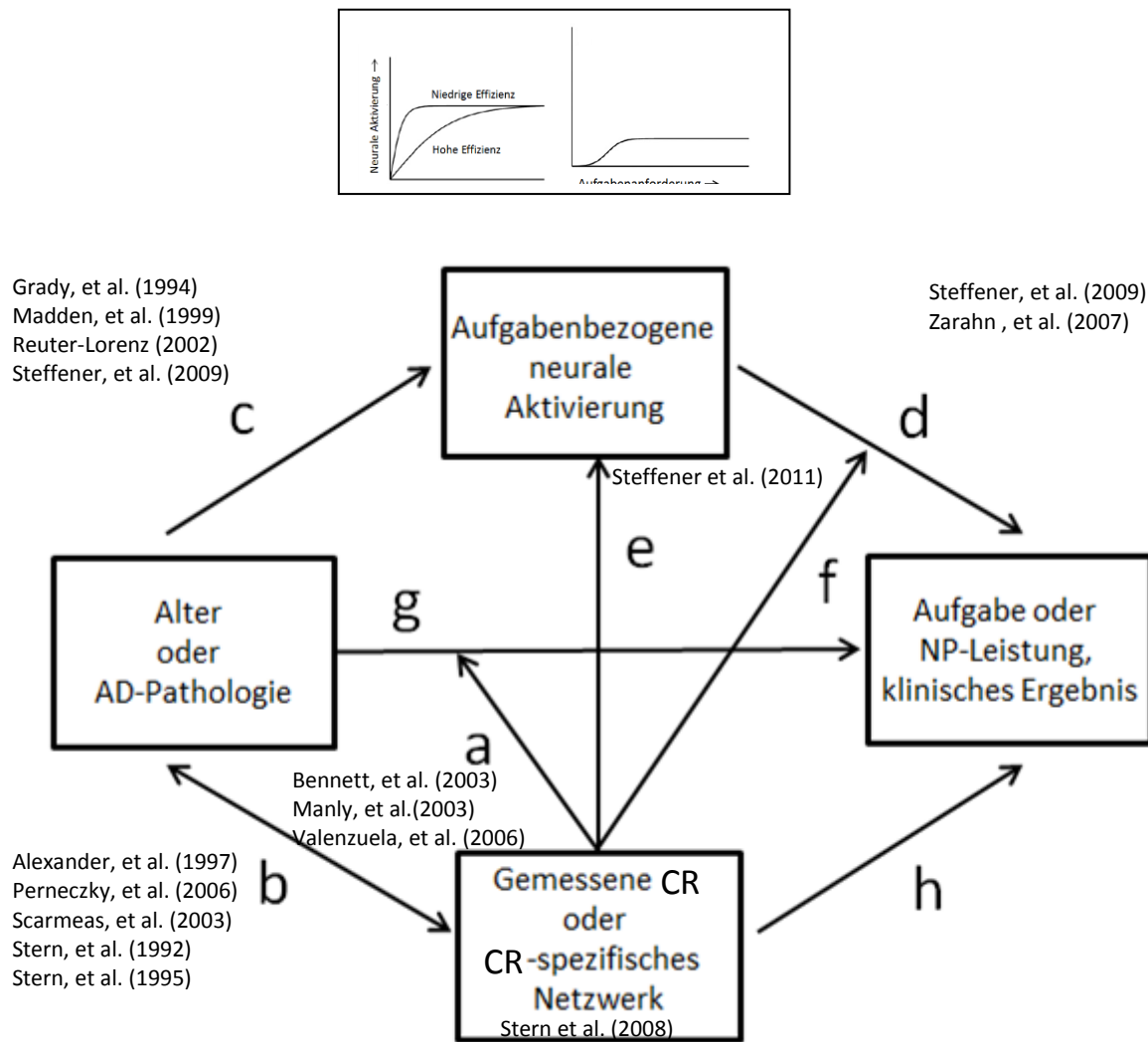


Abb. 10: Das konzeptuale Forschungsmodell der CR mit illustrierenden Studienreferenzen (modif. nach Steffener & Stern, 2012).

Note: NP = Neuropsychologie

4.2.2.3 Integrationsversuche der Konzepte von der Hirnreserve und der CR

In dem übersichtlichen Review von Steffener & Stern (2012) wurde geschildert, dass die Entfernung zwischen den Konzepten der Hirnreserve und der CR durchaus überbrückbar ist. Neue Studien demonstrieren eine Plastizität des Gehirns, die die strikten Grenzen zwischen diesen beiden Konzepten verblassen lässt. So können, wie bereits in Kap. 4.1. erwähnt, das körperliche, das kognitive Training sowie ein Training der Navigationsfähigkeiten, welche eher zur Verhaltensmodulation gehören, strukturelle Veränderungen des Gehirns bewirken. In Querschnittsstudien konnten auch Größenänderungen in Gehirnen nachgewiesen werden, die mit intellektueller Stimulation einhergehen – so konnte der Einfluss der höheren Bildung (Coffey, Saxton, Ratcliff, Bryan, & Lucke, 1999), der spezialisierten Berufstätigkeit (Gaser & Schlaug, 2003) sowie der Belesenheit (Carreiras, 2009) auf das Gehirn ermittelt werden. Vorsichtig sollte mit der Aussage umgegangen werden, dass die Anreicherung des Lebens-

umfeldes mit Stimuli zu einer intakteren Gehirnstruktur führt (Lövdén et al., 2013), allerdings wird diese Idee von prospektiven Studien bestätigt. Auch gibt es Studien, in welchen diskutiert wird, dass die CR selbst das Ausmaß der Neurodegeneration, wie z. B. den Abbau vom Hippokampus (Valenzuela, Sachdev, Wen, Chen, & Brodaty, 2008) und die A β -Ablagerungen (Jagust & Mormino, 2011) beeinflussen kann. Von Steffener & Stern werden nachfolgend mehrere Sichtweisen auf die Möglichkeit einer Grenzüberbrückung zwischen der Hirnreserve und der CR dargestellt.

a) **Theorie der Aufrechterhaltung des Gehirns („brain maintenance“)**

In der Theorie der Aufrechterhaltung des Gehirns („brain maintenance“ (Nyberg et al., 2012)) geht es vor allem um genetische Faktoren, die das Gehirn vor altersassoziierten Veränderungen schützen. Fraglich ist, ob diese genetische Faktoren auf den natürlichen biologischen Prozess der Alterung wirklich Einfluss nehmen können. Auch ist die Erfassung von diesem Einfluss eher schwierig, da die Alters- und Krankheitsveränderungen als mögliche Faktoren ebenfalls mit einwirken. Für die Begründung der Variabilität der Veränderungen und die Funktionsfähigkeit des Gehirns nach einem Schlaganfall, bei AD und der multiplen Sklerose, ist diese Theorie ebenfalls unzureichend (D. Barulli & Stern, 2013). Faktoren der CR spielen nach dieser Theorie eher eine kompensatorische und weniger eine neuroprotektive Rolle. So wird in der Studie von Brayne et al. (2010) der mildernde Effekt der Bildungsjahre auf das klinische Bild der Neurodegeneration oder die vaskuläre Pathologie beschrieben. Die „brain maintenance“ Theorie wurde vor allem durch Tierstudien belegt und nicht so eindeutig wie die neurale Reserve und neuronale Kompensation an Menschen geprüft (Draganski & May, 2008; P. A. Reuter-Lorenz & Cappell, 2008; Wenger et al., 2012).

b) **Kompensatorische Alternativen – „echte Plastizität“ („true plasticity“) des Gehirns**

Im Review von Barulli & Stern (2013) wird ein Versuch, eine Brücke zwischen der Hirnreserve und der CR zu schlagen von Lövdén (Lövdén et al., 2010) zitiert. Dieser theoretische Ansatz beruht darauf, dass Menschen Strategien zur Aufgabenbewältigung verwenden, die auf Wissen beruhen und innerhalb der individuellen kognitiven Flexibilität möglich sind. Wenn eine bestimmte Strategie der Lösung einer Aufgabe über längere Zeit konstant versagt, kreiert das Gehirn selbst plastische und kompensatorische Alternativen, die dann als neurale Kompensation gesehen werden können. Entsteht ein Hindernis bei der Aufgabenbewältigung, erschafft das Gehirn kompensatorische Netzwerke. Diese können nicht so effektiv wie das primäre Netzwerk sein, jedoch wäre das Gehirn ohne sie in seiner Leistungsfähigkeit stark eingeschränkt. Solche Veränderungen werden von Lövdén als „true plasticity“ bezeichnet. Wird die neurale Komponente, die hier betont wird, weniger berücksichtigt, so erinnert

dieser Ansatz an die Verhaltensdimension der CR. Die höhere CR ermöglicht es, aus mehr Möglichkeiten für die Ausführung einer Aufgabe die beste auszuwählen.

c) Die Gerüststrategie des Alters und der Kognition (Scaffolding Theory of Aging and Cognition)

Ein ähnlicher Ansatz wie bei Lövdén (Lövdén et al., 2010; Lövdén et al., 2013) wird ebenfalls als die Scaffolding Theory of Aging and Cognition beschrieben. Park und Reuter-Lorenz (Park & Reuter-Lorenz, 2009) nahmen hierbei an, dass die kompensatorischen Mechanismen eine generelle Fähigkeit des Gehirns widerspiegeln – die Fähigkeit sich den strukturellen Änderungen (und den aufgabebedingten funktionellen Einschränkungen) durch die Teilnahme an der funktionalen Reorganisation anzupassen. Diese Fähigkeit wird als „Gerüst“ bezeichnet.

Genau genommen, heißt es, dass kompensatorische Netzwerke beansprucht werden, sobald die primären Netzwerke nicht mehr die ausreichende Effizienz aufweisen, um eine Aufgabe zu meistern; wenn spezialisierte Netzwerke rekrutiert werden, die für diese Aufgabe besser geeignet sind (der Gerüstbau beim Lernen) oder wenn primäre Netzwerke einen Schaden aufweisen und dadurch nicht mehr optimal für die Ausführung dieser Aufgabe geeignet sind (ein Gerüstbau der mit altersbedingten Veränderungen einhergeht). Diese Interpretation der kompensatorischen Mechanismen wird ebenfalls von empirischen Studien belegt (Ilg et al., 2008). Sie erinnert an Mechanismen der neuralen Reserve und der Kompensation, die ihr selbst im Rekrutieren alternativerer Netzwerke mit schlechterer Leistungsfähigkeit ähneln (Steffener, Brickman, Rakitin, Gazes, & Stern, 2009). Die Anhänger der Scaffolding Theory of Aging and Cognition nehmen an, dass der globale Unterschied dieser Theorie von der Theorie der CR darin liegt, dass es dabei nicht nur um das alternde Gehirn und die AD geht. Vielmehr werden andere Gehirnpathologien, die zeitlebens entstehen sowie aufgabenbezogene Veränderungen (wie z. B. das Erlernen einer neuen Aufgabe) berücksichtigt. Dabei wird dennoch oft übersehen, dass die CR während der gesamten Lebensspanne (Valenzuela & Sachdev, 2007) entsteht und viele Formen der Hirnschädigung abmildert (Katzmann, 1993).

5 Fragestellungen und Hypothesen

Ausgehend vom Modell der CR können Hirnveränderungen im Rahmen der AD sowohl passiv – mit Hilfe der zerebralen Reserve (gegebener individueller morphologischer Voraussetzungen des Gehirns) als auch aktiv - mittels funktioneller Plastizität (die durch Faktoren wie die Bildung, der Beruf, oder die prämorbid Intelligenz steigt) kompensiert werden (Stern, 2002). Dies hat Auswirkungen auf die klinische Manifestation der Krankheit, da durch genannte Faktoren kognitive Defizite trotz neurodegenerativer Veränderungen in geringerem Ausmaß vorhanden sind, und somit die Kriterien für die Diagnose nicht erfüllt werden.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollen die CR (Y.Stern (2002, 2009)) und ihr Einfluss auf die Diagnose der LKB sowie der AD anhand einer großen klinischen Stichprobe untersucht werden. Die Wirkung der CR auf die klinische Symptomatik und neuropsychologische Defizite im Verlauf des demenziellen Prozesses wurde im Sinne der neuralen Reserve/neuronalen Kompensation erfasst. Für die Analyse neuropsychologischer sowie zerebraler Korrelate wurde die neuropsychologische Leistung mit der CERAD-NP Testbatterie bei den sich im Laufe von 10 Jahren in der Gedächtnisambulanz vorgestellten Patienten (n = 485; 25% davon von Verfasserin der Arbeit gesehen und getestet) sowie die PET-Aufnahmen im Ruhezustand bei Patienten mit LKB, AD und kognitiv unbeeinträchtigten Patienten (n = 93; 100 % davon von Verfasserin der Arbeit gesehen und getestet) hinsichtlich der Faktoren der CR (Bildung, Beruf und prämorbid Intelligenz) erfasst und verglichen. Es ergaben sich dabei folgende Fragestellungen und Hypothesen:

5.1 Fragestellung 1: Erfassung der neuralen Reserve und der neuronalen Kompensation unter Einbeziehung neuropsychologischer Leistungen

Stellt die CR mit dem erworbenen Bildungsniveau und beruflicher Position eine Möglichkeit der Kompensation im Krankheitsverlauf von AD auf der neuropsychologischen Ebene in Form von besseren exekutiven Fähigkeiten dar?

Zunächst soll die komplette Stichprobe (n = 485), die Patienten mit LKB, AD und den kognitiv unbeeinträchtigten Kontrollprobanden einschließt, in Hinsicht auf ihre neuropsychologischen Leistungen überprüft; später sollen die einzelnen Substichproben auch hinsichtlich ihres Alters, Konversionsrisikos (LKB) und der Faktoren der CR (Bildung, Beruf) erfasst und verglichen werden. Im Rahmen der Fragestellung wird überprüft, inwiefern ein höheres Bildungsniveau und eine höhere berufliche Position mit besseren neuropsychologischen Leistungen im Bereich der exekutiven Funktionen assoziiert sind. Aufgrund der bisherigen Literatur- und

Studienrecherche ist davon auszugehen, dass die präfrontalen Bereiche im Krankheitsverlauf der AD schon sehr früh beeinträchtigt sind (vgl. Kap. 3.3.2.2.). Ähnliches gilt für neuropsychologische Funktionen, deren Ausführung von diesen Bereichen abhängen – den exekutiven Funktionen: der Planungsfähigkeit, Inhibition, Umstellung u.ä. Dennoch wurden im Theorieteil Studien aufgeführt, welche die Bildung und den Beruf zu den Faktoren zählen, die für ein längeres Aufrechterhalten exekutiver Funktionen sorgen. Somit kann davon ausgegangen werden, dass Personen, die bereits Gedächtnisdefizite aufweisen (Patienten mit amnestischen LKB-Subtypen sowie Patienten mit AD), von ihrer höheren CR aufgrund erhaltener exekutiver Fähigkeiten profitieren können, indem mit Hilfe dieser für bereits vorhandene Gedächtnisdefizite kompensiert wird.

Hypothese 1: Patienten mit einem höheren Bildungsniveau und beruflicher Position profitieren von ihrer CR, indem sie auf neuropsychologischer Ebene weniger Defizite im Bereich der exekutiven Funktionen und weniger von den deklarativen Gedächtnisdefiziten zeigen.

5.2 Fragestellung 2: Erfassung der neuralen Reserve und der neuronalen Kompensation unter Einbeziehung von PET

Stellt die CR mit dem erworbenen Bildungsniveau, beruflicher Position sowie prämorbidem Intelligenz eine Möglichkeit der Kompensation unter Einbeziehung von FDG-PET im Krankheitsverlauf von AD auf der neuralen Ebene dar?

Mit welchem der drei dieser Prädiktoren kann am ehesten für AD kompensiert werden?

Im Rahmen der zweiten Fragestellung werden die FDG-PET Aufnahmen der Patienten mit LKB (n = 43) und der Patienten mit AD (n = 31) mit kognitiv unbeeinträchtigten Patienten (n = 19) verglichen. Mit Hilfe vom t-Test Vergleich besteht somit die Möglichkeit, die Regionen zu erkennen, die bei der jeweiligen demenziellen Erkrankung beeinträchtigt werden. Des Weiteren werden die Patientengruppen nach den Proxies der CR in Gruppen mit niedrigerer und höherer CR eingeteilt und nach Korrektur für den Schweregrad (MMSE als Kovariate) innerhalb der Gruppe miteinander verglichen. Je nach Design des t-Test Vergleichs können sowohl die Regionen, die bei Patienten mit höherer CR neurodegenerativ beeinträchtigt sind (neurale Reserve) oder Regionen, die bei Patienten mit höherer CR im Vergleich zu Patienten mit niedrigerer CR besser durchblutet werden (neuronalen Kompensation) gesehen werden. Der anschließende Vergleich dieser Regionen mit Regionen, die zwischen kognitiv unbeeinträchtigten und kognitiv beeinträchtigten Patienten unterscheiden, lässt erschließen, ob sich die Regionen mit den krankheitsbedingt veränderten Arealen überlappen oder ob andere Anteile des Gehirns beansprucht werden. Je nach Ausmaß der Neurodegeneration bei

unterschiedlichen Indikatoren der CR können Proxies bestimmt werden, die von größerer Bedeutung für die Verzögerung der Krankheitsmanifestation sind. Die bisherige Studienlage (vgl. Kap. 4.2.1.) spricht dafür, dass mit höherer Bildung und höherer beruflicher Position sowie der im Laufe des Lebens erworbener prämorbid intelligenter für bereits vorhandene neurodegenerative Veränderungen kompensiert werden kann. Trotz Vorlage widersprüchlicher Befunde werden bei Patienten mit höherer prämorbid intelligenter die größten Kompensationsmöglichkeiten festgestellt, dieser folgt die berufliche Komplexität, der sich die Bildung anschließt.

Hypothese 2: Patienten mit einer hohen CR können - unabhängig von ihrer Erfassung über die Proxies: Bildung, berufliche Position sowie prämorbid intelligente - trotz ähnlichen Krankheitsschweregrades signifikant mehr neurodegenerative Veränderungen kompensieren, was mit Hilfe der FDG-PET Analysen veranschaulicht wird. Die prämorbid intelligente stellt dabei die größten Kompensationsmöglichkeiten dar. Die berufliche Position kompensiert wiederum mehr als eine höhere Bildung.

6 Stichprobe und Methode

Die vorliegende Untersuchung machte zwei Studienteile – eine neuropsychologische Studie sowie eine PET-Studie - erforderlich. In der ersten klinischen Studie wurde die neuropsychologische Testung durchgeführt, die zweite klinische Studie beinhaltete die Analyse der PET-Aufnahmen. Darüber hinaus wurden in beiden Studien Proxies zur Erfassung und Analyse der CR erhoben.

6.1 Patientengruppen und gesunde Probanden

Um die Auswertung der neuropsychologischen Daten mit Berücksichtigung der Verläufe der Patienten zu gewährleisten, wurden für die neuropsychologische Studie Patienten eingeschlossen, die sich im Zeitraum von Frühjahr 2003 bis Frühjahr 2015 in der Klinik für Allgemeine Psychiatrie des Zentrums für Psychosoziale Medizin, Universitätsklinikum Heidelberg in der Gedächtnisambulanz zur diagnostischen Abklärung oder zur Verlaufsuntersuchung vorstellten. Die Patienten haben sich im Rahmen der Routinediagnostik der neuropsychologischen Untersuchung, u. a. mit der CERAD-NP unterzogen. Entsprechend sollten sie die AACD und die NINCDS-ADRDA Kriterien für die genaue Diagnose der LKB oder der leichten AD erfüllen. Die klinische Einschätzung konnte basierend auf ausführlicher fachärztlicher Untersuchung und Anamneseerhebung, den kompletten Laboruntersuchungen sowie in den meisten Fällen einer bildgebenden Diagnostik vorgenommen werden. Patienten mit anderen demenziellen (einschließlich die leichte kognitive Störung) und sonstigen gerontopsychiatrischen Erkrankungen wie die Depression, affektive Störungen, Schizophrenie, Substanzabhängigkeiten und -missbrauch wurden ausgeschlossen. Sämtliche der ausgewählten Patienten waren kognitiv und klinisch unauffällig und konnten somit in die Vergleichsgruppe aus gesunden Kontrollen aufgenommen werden. Für die Ausführung statistischer Berechnungen mit Ergebnissen aus der neuropsychologischen Testung und deren Vergleich konnten nur Patienten eingeschlossen werden, welche die CERAD-NP Testbatterie komplett ausführen konnten. Es wurden dabei nur Patienten ausgesucht, bei welchen die neuropsychologische Testuntersuchung bis Februar 2013 erfolgt ist, da ab diesem Zeitpunkt die *Wechsler Memory Scale (WMS-R)* (Härting et al., 2000) durch die aktuellere *Wechsler Memory Scale – Fourth Edition (WMS-IV)* (Petermann, 2012) ersetzt wurde. Durch die Veränderung der Normen für den Untertest „Logisches Gedächtnis I und II“ aus dieser Testbatterie waren die Testuntersuchungen aus den darauffolgenden Jahren somit nicht mit den Testuntersuchungen vor Februar 2013 vergleichbar. Infolge der Ausschlusskriterien reduzierte sich die Gesamtstichprobe für die klinische Studie zur Erfassung neuropsychologischer Daten auf 10 Jahre und 485 Probanden. Davon konnten 288 in die Substichprobe der Patienten mit einer LKB, 132

Patienten in die Substichprobe aus Patienten mit leichter AD einfließen und eine Gruppe der gesunden Kontrollprobanden aus insgesamt 65 Personen gebildet werden.

Alle Patienten haben die Informationsschrift und die Einverständniserklärung zu der Registerstudie „Risiko- und Schutzfaktoren bei psychischen Alterserkrankungen (Version 1.1)“ erhalten, nach der ausführlichen Aufklärung durch den Arzt/die Ärztin unterschrieben und somit zu einer anonymen Auswertung der aus den Untersuchungen gewonnenen Daten zu Forschungszwecken eingewilligt. Bei Patienten, die sich vor 2010 vorgestellt haben und aus Krankheits- oder anderen Gründen die Gedächtnisambulanz für die Einwilligungserklärung nicht wiederholt aufsuchen konnten, durften nach der Zustimmung der Ethikkommission der medizinischen Fakultät Heidelberg die Krankenunterlagen herangezogen werden.

Für die PET-Studie zur Untersuchung der zerebralen Korrelate der CR wurden die Daten der Patienten untersucht, die sich in der Gedächtnisambulanz im Zeitraum von 2007 bis April 2015 zu einer diagnostischen Abklärung mit Verdacht auf AD vorgestellt haben. Das Jahr 2007 wurde festgelegt, da erst ab diesem Jahr alle Patienten mit dem neuen Siemens-Scanner „Biograph 6“ diagnostiziert werden konnten, welcher qualitativ bessere Aufnahmen lieferte. Auch hier erfolgte ein ausführliches fachärztliches Anamnesegespräch und es wurde die neuropsychologische Testung durchgeführt. Diese beiden Verfahren zusammen mit der bildgebenden Untersuchung bildeten den Kernpunkt für die klinische Diagnose. Insgesamt konnten basierend auf den Kriterien der LKB (AACD) und der leichten AD (NINCDS-ADRDA), 43 Patienten mit LKB, 31 Patienten mit leichter AD und 19 kognitiv unbeeinträchtigte Patienten – also insgesamt 93 Probanden - in die Stichprobe eingeschlossen werden.

Der zeitliche Verlauf beider Studien sowie die Überlappung der Zeiträume der Patientenrekrutierung sind ebenfalls in der Abb. 11 veranschaulicht.

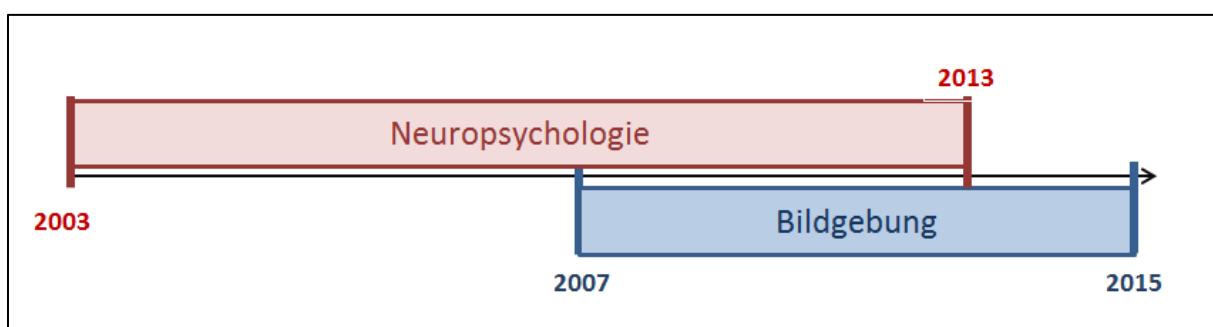


Abb. 11: Zeitachse der durchgeführten Untersuchungen: Neuropsychologie – erste Studie – Patienten, die sich von 2003 bis 2013 in der Gedächtnisambulanz vorgestellt haben; Bildgebung – zweite Studie – Patienten, die sich von 2007 bis Frühjahr 2015 in der Gedächtnisambulanz vorgestellt haben.

6.2 Erhebungsinstrumente

6.2.1 Neuropsychologie

Bei der neuropsychologischen Testung wurde versucht, die Leistungen in möglichst allen durch den Verlauf der AD betroffenen relevanten Bereichen mit Hilfe einer Kombination aus mehreren Erhebungsinstrumenten zu erfassen. Für die Auswertung wurden die kognitiven Domänen ausgesucht, welche am ehesten die Kompensation an frühen Stadien des Verlaufs von AD ermöglichen. Zu diesen Zwecken erwies sich eine Kombination aus der CERAD-NP (Aebi, 2002), dem Trail Making Test (TMT/(Tombaugh, 2004)) A und B sowie der WMS-R (Härtling et al., 2000) mit dem Untertest „Logisches Gedächtnis“ als besonders geeignet.

6.2.1.1 CERAD-NP

Eine neuropsychologische Exploration vorhandener kognitiver Defizite ist ein unerlässlicher Bestandteil der Früherkennung von AD und ihrer Abgrenzung zu anderen Demenzformen. Hierfür wurde im Auftrag des National Institute for Aging das CERAD und somit eine neuropsychologische Testbatterie (CERAD-NP-Testbatterie) entwickelt, welche ein genaues Verfahren zur neuropsychologischen Diagnostik der Demenzen darstellt (Aebi, 2002; Chandler et al., 2005; Morris et al., 1989; Welsh et al., 1994) und sich seit 1998 auch im deutschsprachigen Raum etabliert hat. Mit den acht Subtests, die die CERAD-NP-Testbatterie beinhaltet, sollen dabei Leistungen erfasst werden, die bei einem typischen Verlauf der AD beeinträchtigt sind (vgl. Tab. 3).

Tab. 3: Beschreibung der einzelnen Subtests der CERAD-NP Testbatterie (modifiziert nach Luck et al. (2009)).

Subtest	Kognitive Domäne	Aufgabe des Probanden
1. Verbale Flüssigkeit (VF)	<ul style="list-style-type: none"> ■ semantische Wortflüssigkeit ■ exekutive Funktionen ■ kognitive Flexibilität ■ semantisches Gedächtnis 	Aufzählen von möglichst vielen Tieren (Tierarten) innerhalb von einer Minute
2. Boston Naming Test (BNT)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Wortfindung und –benennung ■ visuelle Wahrnehmung 	Korrektes Benennen von 15 Strichzeichnungen, die sich dem Schwierigkeitsgrad nach steigern
3. MMSE (Folstein et al., 1975)	<p>kurzes Screening des Funktionsniveaus folgender kognitiven Bereichen -</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Orientierung ■ Aufnahmefähigkeit ■ Aufmerksamkeit ■ Erinnerungsfähigkeit ■ Sprache (Nachsprechen und Benennen) ■ Ausführen des dreiteiligen Befehls ■ Lesen, Schreiben, konstruktive Praxis 	Beantwortung bzw. Bearbeitung von 30 Fragen und Aufgaben aus verschiedenen Bereichen
4. Wortliste Lernen (WL total)	<ul style="list-style-type: none"> ■ einfaches verbales episodisches Gedächtnis (unmittelbare Merk- und Lernfähigkeit von neuen, nicht assoziierten, verbalen Informationseinheiten) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ lautes Vorlesen von 10 einzeln gedruckten einfachen Wörtern mit anschließender freier Reproduktion ■ drei Durchgänge mit den gleichen Wörtern, jedoch in unterschiedlicher Reihenfolge
5. Konstruktive Praxis (KP)	<ul style="list-style-type: none"> ■ visuokonstruktive Fähigkeiten ■ räumliches Vorstellungsvermögen 	Genaueres Abzeichnen von vier Figuren mit steigender Komplexität (Kreis, Rhombus, zwei sich überschneidende Rechtecke, dreidimensionaler Würfel)
6. Wortliste Abruf (WL Abruf)	<ul style="list-style-type: none"> ■ einfaches verbales episodisches Gedächtnis (verzögerte Merkfähigkeit von einfachem verbalen Material, freie Reproduktion) 	Freie Reproduktion der zuvor im Untertest 4 gelernten 10 Wörter
7. Wortliste Wiedererkennen (WL WE)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Einfaches verbales episodisches Gedächtnis (verzögerte Merkfähigkeit von einfachem verbalen Material, Rekognition, Zugriff auf semantisches System, Abruf- vs. Speicherdefizite) 	Wiedererkennen der 10 Wörter aus dem Untertest 4 aus einer Liste von 20 Wörtern (10 Zielwörter + 10 Distraktoren)

Subtest	Kognitive Domäne	Aufgabe des Probanden
8. Konstruktive Praxie Abruf (KP Abruf)	<ul style="list-style-type: none"> ■ figurale Merkfähigkeit – verzögert ■ freie Reproduktion 	Erneutes Aufzeichnen von davor im Untertest 5 abgezeichneten Figuren aus dem Gedächtnis

6.2.1.2 Trail Making Test

Der Trail Making Test (TMT) wurde 1944 zur Musterungsuntersuchung der Soldaten für die amerikanische Armee eingesetzt (Army Individual Test Battery (1944)/zit. nach Tombaugh, (2004)) und später in die Halstead-Reitan Battery übernommen (Reitan & Wolfson, 1985). Seine weite Verbreitung in der neuropsychologischen Diagnostik fand dieser Test vor allem durch das Spektrum der Informationen, die er über solche kognitiven Fähigkeiten wie die visuelle Suche, das Scannen, die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, die kognitive Flexibilität und die exekutiven Funktionen liefert (Tombaugh, 2004). Der TMT besteht aus zwei Teilen A und B. Im TMT A soll der Proband 25 Kreise mit Zahlen in aufsteigender Reihenfolge von 1 bis 25 miteinander verbinden, dabei wird die Zeit gestoppt. Im TMT B sollen Zahlen und Buchstaben in aufsteigender sowie alphabetischer Reihenfolge abwechselnd miteinander verbunden werden (also „1-A-2-B“ etc.), auch hier sind die Ergebnisse zeitabhängig. Beide Teile des Tests wurden von Tombaugh anhand einer Stichprobe aus 911 gesunden Probanden im Alter zwischen 18 und 89 Jahren normiert, die Normen wurden 11 Altersgruppen zugeordnet. Für Probanden ab 55 Jahre waren diese auch bildungsbezogen, da ein inverser Zusammenhang zwischen der zunehmenden Geschwindigkeit und niedrigerem Bildungsgrad im höheren Alter festgestellt werden konnte. Tombaugh's Normen wurden der Berechnung der z-Werte in dieser Studie zugrunde gelegt.

6.2.1.3 WMS-R – Logisches Gedächtnis I und II

WMS-R ist eine Testbatterie, die für einen breiten Einsatz im klinisch-neuropsychologischen Bereich entwickelt wurde. Neben einer Reihe verbaler und nichtverbaler Kurzzeit- und Langzeitgedächtnisaufgaben beinhaltet diese auch Aufgabenstellungen zur Erfassung von Aufmerksamkeitsfunktionen. WMS-R besteht aus 13 Untertests, eine Normierung liegt für 7 Altersgruppen von 16-75 Jahren (Wechsler, 2000) vor. Es handelt sich dabei also nicht um ein Verfahren, das speziell der Diagnostik demenzieller Syndrome dient, der Untertest „Logisches Gedächtnis I und II“ ist jedoch ein Maß für das komplexe verbale episodische Gedächtnis und wird daher oft zu Zwecken der Diagnostik von Demenzen verwendet. Auch die Auswertung ist hierbei komplexer als bei anderen Untertests der WMS-R, da die individuelle Varianz der Antworten groß ist. Die Interrater-Reliabilität für den Untertest „Logisches Gedächtnis I und II“ wird mit (0.99 bzw. 0.97) als außerordentlich hoch eingestuft (Sullivan, 1996).

Der Untertest „Logisches Gedächtnis I und II“ beinhaltet zwei Geschichten, welche dem Patienten jeweils einmal vorgelesen werden und die der Patient im Anschluss möglichst detailliert wiedergeben soll. Nach ca. einer halben Stunde soll der Patient wiederholt und ohne die Geschichten nochmal zu hören, die Inhalte aus den Geschichten wiedergeben, die ihm in Erinnerung geblieben sind. Dies dient der Einschätzung der unmittelbaren Merkfähigkeit des komplexen verbalen Materials (unmittelbarer Abruf – *Logisches Gedächtnis I*) sowie der verzögerten Merkfähigkeit des komplexen verbalen Materials (verzögerter Abruf – *logisches Gedächtnis II*). Die Rohpunkte werden für jede genau erinnerte Informationseinheit pro Abruf separat zusammengezählt. Der maximale Rohwert liegt bei der unmittelbaren und auch bei der verzögerten Wiedergabe bei 50 Punkten (25 Punkte für jeweils zwei Geschichten).

6.2.2 Bildgebung

Für die Auswertung der Bildgebung wurden die in der nuklearmedizinischen Abteilung des Uniklinikums Heidelberg gemachten FDG-PET-Aufnahmen verwendet. Es wurde das Siemens-Gerät Biograph 6 eingesetzt (Schichtdicke: 5 mm; kVp: 130; Pixel Größe: 0,59 x 0,59 mm; Matrix: 512 x 512). Um die Verortung des Blutzuckerspiegels von 110 mg/dl zu gewährleisten, mussten die Patienten nüchtern zu der PET-Aufnahme erscheinen und auch innerhalb von sechs Stunden vor der Untersuchung nichts zu sich nehmen. Die Emissions-Scans folgten 45 bis 65 Minuten nach der Injektion. 15 Minuten vor der ¹⁸F-FDG-Injektion und auch 45 Minuten danach sollten die Patienten in einem speziellen verdunkelten Raum ruhen.

6.2.3 Erfassung der Proxies der CR

Das Ziel dieser Arbeit war eine möglichst umfassende Untersuchung der CR, so dass hier unter der Berücksichtigung der vorhandenen Literatur und der bereits durchgeführten Studie mehrere Proxies der CR analysiert wurden. Im Rahmen der neuropsychologischen Testuntersuchung wurden die Bildung (in Form von der genauen Anzahl der Bildungsjahre) sowie die hauptsächlich berufliche Tätigkeit des Patienten vor der Pensionierung erfragt. Diese Angaben wurden fremdanamnestisch von einem nahen Angehörigen bestätigt. Bei den Patienten, die sich ab Juli 2013 bis April 2015 der PET-Untersuchung unterzogen haben, konnte zusätzlich die prämorbid Intelligenz erfasst werden.

6.2.3.1 Bildung

Die genaue Anzahl der Bildungsjahre, die zu weiteren statistischen Berechnungen verwendet wurde, entstand durch das Addieren von Schulbildungsjahren und den Ausbildungs- bzw. Studienjahren. Die Mitberechnung des Studiums kann unter anderem damit begründet werden, dass bei der CERAD-NP Testbatterie die Einteilung der Bildungsgrade mit der interna-

tional anerkannten newCASMIN-Klassifikation (Brauns & Steinmann, 1999) vorgenommen wurde, welche das Hochschulstudium mit einschließt. Auch der TMT wurde mit über die Schulbildung hinausgehender Anzahl der Bildungsjahre normiert. Außerdem erhöhen die Berufsbildungsjahre die Varianz der CR und können diese besser repräsentieren. Explizit sollte erwähnt werden, dass bei allen Patienten, die mehr als 18 Bildungsjahre aufwiesen, zur Vermeidung von Ausreißern und zur einheitlichen Berechnung für die ehemaligen Ost- und Westländer, die Zahlen auf 18 Bildungsjahre abgerundet wurde. Es ergaben sich keine Korrelationen zwischen den Bildungsjahren und dem Alter ($p = 0.40$).

6.2.3.2 Beruf

Zur Kodierung des Berufes wurde die Indexbildung aus der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (T. Lampert, L. Kroll, S. Mütters, & H. Stolzenberg, 2013) verwendet. Diese basiert auf dem Schichtindex des Wirtschafts- und Sozialwissenschaftlichen Instituts (Winkler & Stolzenberg, 1999). Der SES wird hier als eine Indexzahl aus Bildung, Beruf und Einkommen definiert. In jeder Dimension können mindestens 1 und höchstens 7 Punkte vergeben werden, jedoch sind auch Zwischenabstufungen möglich. Um die Patienten in zwei Berufsgruppen einteilen zu können, wurden alle Patienten ab der Indexangabe 3,6 (also alle, die mehr als nur einen Schulabschluss hatten) der Gruppe der Patienten mit der höheren CR zugeordnet.

6.2.3.3 Prämorbid Intelligenz

Die Einschätzung kristalliner Intelligenz in einer Substichprobe der Gedächtnisambulanz ($n = 53$) erfolgte mit dem Wortschatztest (WST) nach Schmidt und Metzler (1992). Dieser wurde als Weiterentwicklung des MWT-A an 573 Probanden auf der Grundlage der Rasch-Skalierung normiert. Die Stichprobe bestand aus medikamentös unbehandelten, ohne leistungsbeeinträchtigende Erkrankungen im Durchschnitt 40 Jahre alten ($SD = 15.5$; Spannweite 16-90 Jahre) Frauen ($n = 300$) und Männern ($n = 273$) aus Deutschland. Die Rekrutierung der Stichprobe erfolgte in Arztpraxen und aus dem Krankenhauspersonal, ihre Berufe waren annähernd repräsentativ für die Gesamtbevölkerung (Satzger, Dragon, & Engel, 1996). Der Test gilt als altersunabhängig ($r = 571 = 0.08$ nach Schmidt & Metzler (1992)) und zählt zu dem Wortwiedererkennungstyp mit Multiple-Choice-Vorgabe (Satzger, Fessmann, & Engel, 2002).

Es sind 42 „Wort“-Reihen (jeweils ein sinnhaftes Zielwort und fünf keinen Sinn habende Distraktorwörter) mit ansteigender Schwierigkeit vorgegeben. Der Patient sollte in jeder Reihe das real existierende Wort wiedererkennen und anstreichen. Die Zahl der richtig gelösten Aufgaben bildet den Rohpunktwert, der mit Hilfe der Normwerttabelle in einen Standard-

Skalenwert transformiert wird. Es gibt keine Zeitbegrenzung. Dieser Test wird vor allem zur Abschätzung des allgemeinen bzw. prämorbidem Intelligenzniveaus und des Sprachverständnisses bei psychiatrischen und neurologischen Patienten und zur Stichprobencharakterisierung bezüglich der verbalen Intelligenz empfohlen.

6.3 Statistische Auswertungen

6.3.1 Neuropsychologische Studie

Die Patienten mit LKB wurden nach den Kriterien von Winblad (Winblad et al., 2004) den vier LKB-Subtypen zugeordnet. Hierzu zählten der rein amnestische Subtyp der LKB mit Beeinträchtigungen nur in den Gedächtnisbereichen (*Amnestic MCI – aMCI*), der amnestische Subtyp der LKB mit Beeinträchtigungen in Gedächtnisbereichen aber auch in multiplen anderen Domänen (*Multidomain MCI Amnestic – aMCI plus*), der nicht amnestische Subtyp der LKB mit dem Defizit in einer einzelnen nicht das Gedächtnis betreffenden Domäne (*Single nonmemory MCI – non-aMCI*) sowie der nicht amnestische Subtyp mit Defiziten in mehreren Domänen, welche nicht das Gedächtnis betreffen (*Multidomain MCI Non-amnestic – non-aMCI plus*). Die LKB-Subtypen wurden für den Vergleich der Unterschiede in ihren klinischen und neuropsychologischen Charakteristika sowie den Angaben zu ihrer Bildung einer ANOVA mit Duncan post hoc test unterzogen. Die Signifikanz der Unterschiede in der Geschlechterverteilung, der Zugehörigkeit zu der Berufsgruppe sowie der Konversion der einzelnen LKB-Subtypen zu manifester AD im Verlauf wurde mit χ^2 -test bestimmt. Um beim Vergleich der neuropsychologischen Variablen die Unterschiede der kognitiven Leistungsfähigkeit der beiden Subtypen hervorzuheben, wurde eine Faktorenanalyse mit Varimax-Rotation gerechnet und somit die Anzahl der Variablen reduziert. Bei der Entscheidung über die feste Anzahl von Faktoren orientierte man sich dabei an dem Scree-Test (Geider, Rogge, & Schaaf, 1982).

Die statistischen Analysen wurden mit dem Programm SPSS 20 oder 22 für Windows oder Macintosh (OS X) durchgeführt und berechnet. Bei der statistischen Auswertung wurde überall die allgemein übliche Irrtumswahrscheinlichkeit von Alpha = 0.05 festgelegt. Die diagnostischen Gruppen unterschieden sich in beiden klinischen Studien nicht signifikant in ihrer Varianz und zeigten eine Normalverteilung. Für den Vergleich der demografischen und klinischen Daten sowie der neuropsychologischen Variablen und Angaben zu der Bildung zwischen den diagnostischen Gruppen wurde die ANOVA gerechnet und der Duncan post hoc Test durchgeführt. Die Verteilung des Geschlechts sowie der Berufsgruppen wurde mit χ^2 -test verglichen.

6.3.2 PET-Studie

Die Bearbeitung und Analyse der FDG-PET Aufnahmen der Patienten erfolgte über Matlab mit dem Programm „Statistical parametric mapping version 8“ (SPM8) (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>). Die Bearbeitungsschritte erhielten im Folgenden die *Vorverarbeitung der Aufnahmen (1)* und den *statistischen Gruppenvergleich (2)*.

6.3.2.1 Vorverarbeitung

Die FDG-PET Aufnahmen im dicom-Format wurden als erstes mit dem plattformübergreifenden Umsetzungsprogramm MRICron (<https://www.nitrc.org/projects/mricron>) in den NIfTI-Format für die Ermöglichung der wissenschaftlichen Analyse umgesetzt. Die Vorverarbeitung erhielt als ersten Schritt die räumliche *Normalisierung* auf den Montreal Neurological Institute (MNI) Talairach und Tournoux stereotaktischen Raum (Talairach & Tournoux, 1988); SPM8). Dieser Bearbeitungsschritt dient der Ausgleichung interindividueller Unterschiede in der Anatomie, indem die einzelnen Hirnregionen bei allen PET-Aufnahmen im gleichen dreidimensionalen Raum ausgerichtet werden. Das *Smoothing*, das als nächstes erfolgt, ist ein Filter (isotroper dreidimensionaler Gaussian'scher Filter (FWHM 12*12*12/ SPM8-Software) mit welchem Artefakte reduziert werden können.

6.3.2.2 Statistischer Gruppenvergleich

Unter Verwendung der standardisierten Globalnormalisierung wurde ein Kontrast errechnet, der die Unterschiede der zerebralen Aktivität in den Patientengruppen und der Kontrollgruppe darstellt. Innerhalb der einzelnen Diagnosegruppen, die in Hinsicht auf ihre CR nochmals subgruppiert wurden, wurden t-Test-Vergleiche (two sample t-test) durchgeführt. Dabei war die Standardhypothese in der Annahme, der Glukosemetabolismus sei bei Patienten mit niedrigerer CR höher als bei solchen mit der höheren – *neurale Reserve* - ($CR_{niedrig} > CR_{hoch} / 1 - 1$). Auch wurde bei gleichen Bedingungen geprüft, ob bei Patienten mit höherer CR der Glukosemetabolismus nicht höher sei mit der Annahme, dass für die Kompensation der Hirnatrophie alternative Areale beansprucht werden können – *neuronale Kompensation* - ($CR_{hoch} > CR_{niedrig} / 1 - 1$). Um die Verzerrung der Varianz durch kognitive Leistungsunterschiede zu minimieren, wurden die MMSE-Werte der einzelnen Probanden als eine Störvariable in die Berechnung mit integriert. Die Schwelle der daraus resultierenden T-Karte wurde auf $pVoxel < 0,01$ (nicht korrigiert) gesetzt und Cluster, die weniger als 10 zusammenhängende Voxel (0,25 mL) hatten, wurden entfernt.

Um sowohl die weniger durchbluteten (vorgeschädigten) Regionen bei Patienten mit der höheren CR zu sehen, als auch Regionen die bei diesen Patienten aktiver sind, wurde sowohl

nach weniger Glukoseuptake als auch nach mehr Glukoseuptake bei Patienten mit der höheren CR geschaut. Ausgehend von Y. Sterns Theorie der neuralen Reserve und der neuronalen Kompensation wird für den Vergleich für weniger Glukoseuptake bei höherer Reserve im Folgenden „neurale Reserve“ angegeben. Dabei sind die Reserveressourcen gemeint, die gegeben waren, jedoch aufgrund der Krankheit bereits beschädigt sein könnten und für welche mit anderen Regionen kompensiert werden soll. Der Vergleich für signifikant mehr Glukoseuptake in bestimmten Hirnarealen der Patienten mit höherer CR wird im Folgenden als „neuronalen Kompensation“ bezeichnet – somit sind die Zonen gemeint, mit welchen vermutlich für die gegebenen stattgefundenen Defizite kompensiert wird, da diese sich aktiv am Glukosemetabolismus beteiligen. So entstanden für die Proxies der Bildung sowie der beruflichen Komplexität acht ANOVA-Vergleiche (jeweils die neurale Reserve/neuronale Kompensation bezogen auf die CR in der Gruppe der Patienten mit LKB und leichter AD). Beim Proxy der prämorbidem Intelligenz mussten aufgrund der geringeren Datenanzahl und für mehr statistische Power beide Patientengruppen in eine Gruppe umwandelt werden – so ergab sich die Notwendigkeit, auch nach der $p \leq 0.001$ Signifikanz zu schauen und es wurden zwei Vergleiche in Hinsicht auf die CR errechnet.

7 Ergebnisse

7.1 Deskriptive Statistik

7.1.1 Geschlecht, Alter, Mini Mental State Examination (MMSE) und klinischer Verlauf

7.1.1.1 Neuropsychologische Studie

Für die *klinische Studie zur Erfassung der CR unter Einbeziehung neuropsychologischer Leistungen* wurden die Patienten in drei Hauptgruppen, ausgehend von ihren klinischen Diagnosen, unterteilt. Es ergaben sich somit eine Gruppe der kognitiv unbeeinträchtigten Patienten (n = 65), die diagnostische Gruppe der Patienten LKB (n = 288), sowie die Gruppe der Patienten mit leichter AD (n = 132).

Die Geschlechterverteilung sowie die Mittelwerte (M) und die Standardabweichung (SD) und die Varianz für Alter und MMSE für jede diagnostische Gruppe sind zusammenfassend in der Tab. 4. abgebildet. Auch suchten 18 kognitiv unbeeinträchtigte Patienten und 146 Patienten mit LKB über die Dauer von bis zu 10 Jahren wiederholt die Gedächtnisambulanz auf, so, dass ein Verlauf des Krankheitsverlaufes und ggf. die Manifestation zur Demenz für die Ergebnisse der Studie festgehalten werden konnten. Der Verlauf der Krankheit dieser Patienten ist in der Tab. 4. zu finden.

Tab. 4: *Geschlecht, Alter und MMSE der Patienten in unterschiedlichen diagnostischen Gruppen sowie ihr klinischer Verlauf in der klinischen Studie zur Erfassung der CR unter Einbeziehung neuropsychologischer Leistungen.*

M ± SD	kognitiv unbeeinträchtigt (1) (n = 65)	Patienten mit LKB (n = 288)	Patienten mit leichter AD (3) (n = 132)	F/ χ^2	df	Duncan Test (5%)
Geschlecht	40 F/25 M	141 F/147 M	79 F/53 M	$\chi = 6.214$	2	n.a.
Alter in Jahren (range)	66.57 ± 8.62 (50-86)	70.00 ± 7.85 (50-88)	73.29 ± 7.6 (51-89)	16.940***	2	1 < 2 < 3
MMSE, (range)	29.14 ± 0.95 (26-30)	26.95 ± 1.69 (21-30)	22.77 ± 1.58 (17-26)	452.887***	2	1 > 2 > 3
Im Verlauf zur Demenz konvertiert (konvertiert/ stabil)	n = 18 (0/18)	n = 146 (50 / 96)				

Hinsichtlich der Geschlechterverteilung ergaben sich tendenzielle, nicht signifikante Unterschiede. Die kognitiv unbeeinträchtigten Patienten waren signifikant jünger als Patienten mit LKB, gefolgt von Patienten mit leichter AD ($F(2,482) = 16.94, p \leq .001$). Auch in der Schweregradeinschätzung der Demenz mit dem MMSE erzielten die kognitiv unbeeinträchtigten Patienten signifikant höhere Werte als Patienten mit LKB, die Ergebnisse der letzten waren wiederum höher als bei Patienten mit leichter AD ($F(2,482) = 452.89, p \leq .001$). Von den sich im Verlauf von 10 Jahren vorgestellten Patienten blieben alle 18 der kognitiv unbeeinträchtigten Patienten stabil, wobei 50 von 146 Patienten mit LKB zur Demenz konvertierten.

7.1.1.2 PET-Studie

In der Tabelle 5 wird die Geschlechterverteilung, das Alter und MMSE-Scores für die Stichprobe ($N = 93$) der **zweiten klinischen Studie zur Untersuchung der zerebralen Korrelate der CR** aufgeführt. Auch hier wurden die Patienten in drei diagnostische Gruppen aufgeteilt - diagnostische Gruppe der kognitiv unbeeinträchtigten Patienten ($n = 19$), diagnostische Gruppe der Patienten mit LKB ($n = 43$) und diagnostische Gruppe der Patienten mit leichter AD ($n = 31$). In dieser Stichprobe wurde nicht der Verlauf der Erkrankung untersucht, da die FDG-PET Aufnahmen in ihrer Mehrzahl verhältnismäßig neu waren (nicht älter als drei Jahre) und die Aufnahmen einmalig gemacht wurden.

Tab. 5: *Geschlecht, Alter und MMSE der Patienten in unterschiedlichen diagnostischen Gruppen in der klinischen Studie zur Untersuchung der zerebralen Korrelate der CR.*

M ± SD	kognitiv unbeeinträchtigt (1) (n = 19)	Patienten mit LKB (n = 43)	Patienten mit leichter AD (3) (n = 31)	F/ χ^2	df	Duncan Test (5%)
Geschlecht	11/8	21/22	18/13	$\chi = 0.781$	2	n.a.
Alter in Jahren (range)	67,32 ± 7,24 (51-78)	71,26 ± 7,04 (56-86)	72,68 ± 6,78 (57-84)	3.549*	2	1 < 2 = 3
MMSE, (range)	28,63 ± 1,42 (26-30)	26,67 ± 1,52 (24-30)	22,74 ± 1,63 (20-25)	99.977***	2	1 > 2 > 3

Auch in dieser Substichprobe waren die diagnostischen Gruppen in der Geschlechterverteilung nicht signifikant unterschiedlich. Die kognitiv unbeeinträchtigten Patienten waren signifikant jünger als Patienten mit LKB ($F(2,90) = 3.55, p \leq .05$), die Mittelwerte des Alters zwischen den Gruppen der Patienten mit LKB und leichter AD waren nicht signifikant unterschiedlich. Dies ist für die Analyse der Bildgebung von Bedeutung, denn auch die altersassoziierten funktionellen Unterschiede können für die Analyse wichtig sein. Die Werte des MMSE waren bei kognitiv unbeeinträchtigten Patienten signifikant höher als bei Patienten mit LKB, gefolgt von Patienten mit leichter AD ($F(2,90) = 99.98, p \leq .001$). Dies ist erwartungsgemäß, da der Vergleich der Patienten innerhalb der jeweiligen Diagnosegruppen vollzogen wurde und dieser dabei um die MMSE-Ergebnisse als Störvariable ergänzt wurde. Der Unterschied des Schweregrades muss daher für die weitere Analyse nicht mehr berücksichtigt werden.

7.1.2 CR – Bildung, Beruf, prämorbid Intelligenz

Für **beide Studien** wurden die Angaben der Patienten zu den Bildungsjahren und dem Beruf ermittelt, wobei jeweils der Mittelwert (M) und die Standardabweichung (SD) abgebildet wurden. Der Beruf wurde für Patienten beider Studien mit Hilfe der Berechnungsgrundlage für den SES (Lampert et al., 2013) indexiert. Zur Erleichterung der Einteilung von den Patienten nach ihrer CR (niedrige/hohe CR) wurden die Daten in Gruppen mit dem Berufskomplexitätsindex bis 3,5 und ab 3,6 dichotomisiert. Diese Daten sind in den Tabellen 6 und 7 zusammengefasst. Für die zweite **klinische Studie zur Untersuchung der zerebralen Korrelate der CR** wurde bei 40 Patienten auch die prämorbid Intelligenz erhoben, die Scores zu dieser von Patienten aus allen diagnostischen Gruppen sind ebenfalls der Tabelle 7 zu entnehmen.

Tab. 6: Proxies der CR der Patienten in der neuropsychologischen Studie

M	± SD	kognitiv unbeeinträchtigt (1) (n = 65)	Patienten mit LKB (n = 288)	Patienten mit leichter AD (3) (n = 132)	F/ χ^2	df	Duncan Test (5%)
Bildungsjahre abgerundet auf 18 (range)		14.28 ± 3.06 (8-18)	12.56 ± 3.18 (4-18)	11.68 ± 3.22 (2-18)	14.525***	2	1 > 2 > 3
Beruf (1,0-7,0)		4.35 ± 1.70	3.50 ± 1.67	3.12 ± 1.57	12.196***	2	1 > 2 = 3
Berufsgruppen (bis 3,6 / ab 3,6)		17/48	147/141	80/52	$\chi = 20.831$ ***	2	n.a.

Tab. 7: Proxies der CR der Patienten in der PET-Studie

M ± SD	kognitiv unbeeinträchtigt (1) (n = 19)	Patienten mit LKB (n = 43)	Patienten mit leichter AD (3) (n = 31)	F/ χ^2	df	Duncan Test (5%)
Bildungsjahre abgerundet auf 18 (range)	14.05 ± 3.12 (8-18)	13.26 ± 3.26 (7-18)	12.06 ± 3.02 (8-18)	2.562	2	1 = 2 = 3
Beruf (1,0-7,0)	4.08 ± 1.55	3.58 ± 1.62	2.99 ± 1.38	3.151*	2	1 = 2 > 3
Berufsgruppen (bis3,6 / ab 3,6)	5/14	18/25	16/15	$\chi = 4.869$	2	n.a.
Prämorbid Intelligenz (z-Skala) (n = 40)	0.44 ± 1.09	0.68 ± 0.81	0.24 ± 0.99	0.920	2	1 = 2 = 3

Im Vergleich der deskriptiven Statistik zeigten die Stichproben beider Studien unterschiedliche Ergebnisse. In der **neuropsychologischen Studie** waren die kognitiv unbeeinträchtigten Patienten jünger als die Patienten mit LKB, gefolgt von Patienten mit leichter AD ($F(2,482) = 14.53, p \leq .001$). Wurden die Differenzen in der beruflichen Position betrachtet, so war ein Unterschied zwischen den kognitiv unbeeinträchtigten Patienten, die eine signifikant höhere berufliche Position hatten, und Patienten mit LKB ($F(2,482) = 12.2, p \leq .001$) zu vermerken. Letztere unterschieden sich nicht signifikant von Patienten mit leichter AD. Die Unterschiede spiegeln sich entsprechend beim Vergleich der Berufskategorien wieder ($\chi = 20.831, p \leq .001$). Es wurde deutlich, dass in dieser Stichprobe nach weiteren Kriterien geschaut werden sollte, die die Unterschiede in der CR der Patienten präziser erklären würden.

Die Patienten in der Stichprobe der **PET-Studie** unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich ihres Alters. Beim Vergleich des Berufsindex zeigten Patienten mit LKB höhere Werte ihrer beruflichen Position als Patienten mit leichter AD ($F(2,90) = 3.15, p \leq .05$). Bezüglich der Berufskategorien und der prämorbid Intelligenz unterschieden sich die diagnostischen Gruppen nicht signifikant voneinander. Die Homogenität der Gruppen in dieser Stichprobe konnte mit mangelnder statistischer Power aufgrund der geringen Fallanzahl der Patienten erklärt werden. Es wurde deutlich, dass die Analyse der CR in dieser Stichprobe viel besser

zu bewerkstelligen wäre, wenn die Patienten der einzelnen diagnostischen Gruppen direkt über ihre CR definiert und verglichen werden würden.

7.2 Erfassung der CR

7.2.1 Fragestellung 1: Erfassung der neuralen Reserve und der neuronalen Kompensation unter Einbeziehung neuropsychologischer Leistungen

7.2.1.1 Neuropsychologische Leistungen der Gesamtstichprobe

Im Rahmen der Routinediagnostik wurde mit den Patienten die Untersuchung mit der erweiterten CERAD-NP-Testbatterie (nähere Beschreibung vgl. 6.2.1.1.) durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Tests wurden in die folgenden Berechnungen mit einbezogen. In der tabellarischen Darstellung werden Mittelwerte und Standardabweichungen dieser Untertests veranschaulicht (vgl. Tab. 8), die grafische Darstellung zeigt nochmal die neuropsychologischen Profile der drei einzelnen diagnostischen Gruppen im Vergleich (vgl. Abb. 12).

Tab. 8: Kognitive Leistungsfähigkeit der Patienten in unterschiedlichen diagnostischen Gruppen in der klinischen Studie zur Erfassung der CR unter Einbeziehung neuropsychologischer Leistungen.

M ± SD	kognitiv unbeeinträchtigt (1) (n = 65)	Patienten mit LKB (n = 288)	Patienten mit leichter AD (3) (n = 132)	F	df	Duncan Test (5%)
Verbale Flüssigkeit	0.38 ± 0.90	-0.54 ± 1.03	-1.37 ± 0.86	75.644***	2	1 > 2 > 3
Boston Naming Test	0.32 ± 0.79	-0.58 ± 1.71	-1.62 ± 2.15	29.733***	2	1 > 2 > 3
Wortliste unmittelbarer Abruf	0.15 ± 0.88	-1.41 ± 1.17	-2.58 ± 1.66	99.677***	2	1 > 2 > 3
Wortliste verzögerter Abruf	0.21 ± 0.90	-1.31 ± 1.25	-2.57 ± 1.2	123.469***	2	1 > 2 > 3
Wortliste Savings (Wiedererkennen)	0.33 ± 0.49	-1.39 ± 2.33	-3.91 ± 3.4	72.468***	2	1 > 2 > 3
Konstruktive Praxis	0.42 ± 0.70	-0.5 ± 1.63	-1.29 ± 2.04	24.178***	2	1 > 2 > 3
Konstruktive Praxis Abruf	-0.41 ± 1.40	-1.12 ± 1.85	-2.32 ± 1.82	52.321***	2	1 > 2 > 3
TMT A	-0.01 ± 1.46	-1.4 ± 2.66	-2.71 ± 3.58	21.229***	2	1 > 2 > 3
TMT B	-0.20 ± 1.74	-2.61 ± 3.46	-3.82 ± 3.85	24.544***	2	1 > 2 > 3
Logisches Gedächtnis unmittelbarer Abruf	0.39 ± 1.16	-1.67 ± 1.31	-3.0 ± 1.08	167.639***	2	1 > 2 > 3
Logisches Gedächtnis verzögerter Abruf	0.38 ± 1.28	-1.79 ± 1.41	-3.12 ± 0.95	162.958***	2	1 > 2 > 3

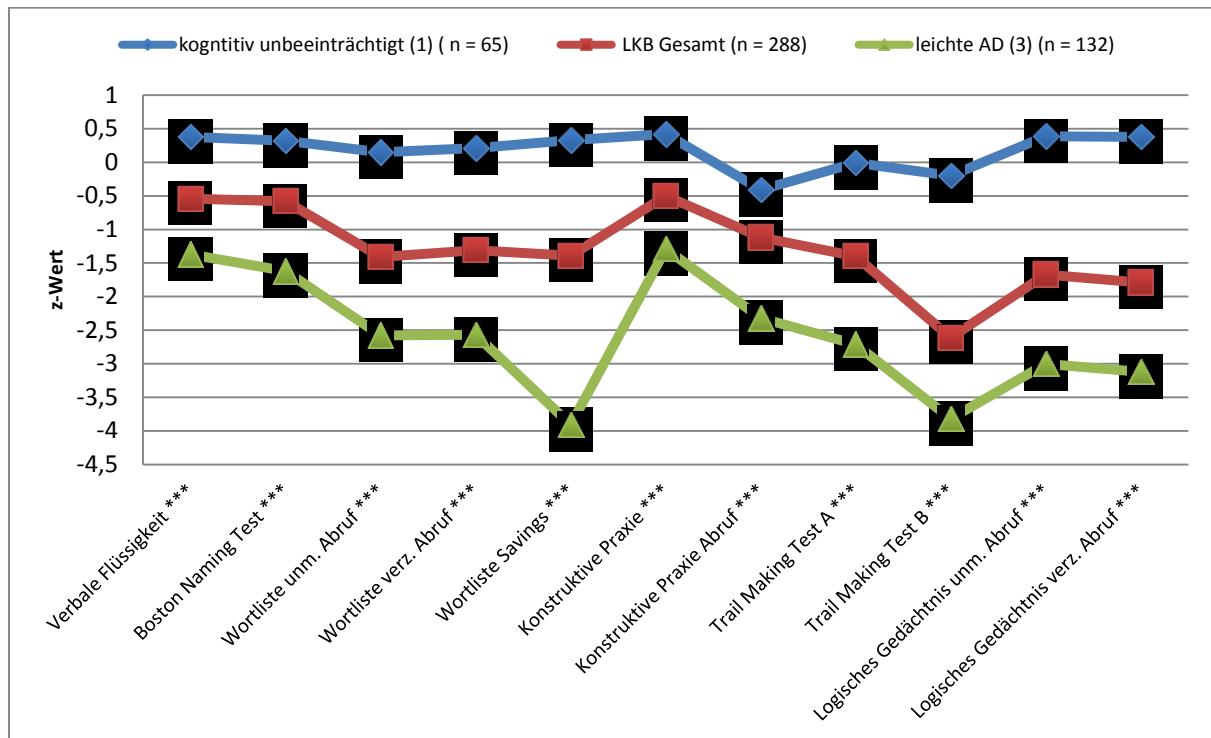


Abb. 12: Vergleich der kognitiven Leistungsfähigkeit der Patienten der einzelnen Diagnosegruppen in den Untertests der CERAD-NP, dem Trail Making Test (TMT) sowie dem Untertest der Wechsler Memory Scale (WMS-R) „Logisches Gedächtnis“ (mittlere z-Werte). (modif. nach Andrejeva et al., 2016)

Erwartungsgemäß zeigten die kognitiv unbeeinträchtigten Patienten signifikant höhere Leistung in allen angewandten neuropsychologischen Untertests, gefolgt von Patienten mit LKB und Patienten mit leichter AD (Verbale Flüssigkeit: $F(2, 482) = 75.64, p \leq .001$; Boston Naming Test: $F(2, 482) = 29.73, p \leq .001$; Wortliste unmittelbarer Abruf: $F(2, 482) = 99.68, p \leq .001$; Wortliste verzögerter Abruf: $F(2, 482) = 123.47, p \leq .001$; Wortliste Savings (Wiedererkennen): $F(2, 482) = 72.47, p \leq .001$; Konstruktive Praxis: $F(2, 482) = 24.18, p \leq .001$; Konstruktive Praxis Abruf: $F(2, 482) = 52.32, p \leq .001$; TMT A: $F(2, 482) = 21.23, p \leq .001$; TMT B: $F(2, 482) = 24.54, p \leq .001$; Logisches Gedächtnis unmittelbarer Abruf: $F(2, 482) = 167.64, p \leq .001$; Logisches Gedächtnis verzögerter Abruf: $F(2, 482) = 162.96, p \leq .001$).

Werden neuropsychologische Profile (vgl. Abb. 12) miteinander verglichen, so zeigen die kognitiv unbeeinträchtigten Patienten durchschnittliche Leistungen in allen Untertests und liegen mit ihren z-Werten im Bereich ± 1 . Im Gegensatz dazu sind die Werte der Patienten mit LKB signifikant niedriger – die Ergebnisse der Untertests in den Bereichen der Merkfähigkeit für einfaches verbales Material (Wortliste unmittelbarer Abruf: -1.41 ± 1.17 , Wortliste verzögerter Abruf: -1.31 ± 1.25 , Wortliste Savings (Wiedererkennen): -1.39 ± 2.33), der figuralen Merkfähigkeit (Konstruktive Praxis Abruf: -1.12 ± 1.85), der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (TMT A: -1.4 ± 2.66) und der kognitiven Flexibilität (TMT B: -2.61 ± 3.46).

sowie der Merkfähigkeit für komplexes verbales Material (Logisches Gedächtnis unmittelbarer Abruf: -1.67 ± 1.31 ; Logisches Gedächtnis verzögerter Abruf: -1.79 ± 1.41) liegen außerhalb des Normbereichs unter $z = -1$. Das Profil von Patienten mit leichter AD verläuft parallel zu dem Profil der Patienten mit LKB, die Werte sind jedoch signifikant niedriger in allen Untertests, was dem Schweregrad der Krankheit entspricht. Die größten Differenzen zwischen den drei diagnostischen Gruppen lassen sich in den Untertests Wortliste unmittelbarer und verzögerter Abruf, Wortliste Savings (Wiedererkennen), Konstruktive Praxis Abruf, Logisches Gedächtnis unmittelbarer und verzögerter Abruf sowie dem TMT B – kurzgefasst in allen Gedächnistests und dem Test zu der kognitiven Flexibilität – feststellen.

7.2.1.2 LKB-Subtypen

Die Patienten mit LKB ($n = 288$) wurden nach Kriterien von Winblad den vier LKB-Subtypen zugeordnet. Es ergaben sich: der rein amnestische Subtyp der LKB mit Beeinträchtigungen nur in den Gedächtnisbereichen *Amnestic MCI (aMCI)* $n = 49$ (17%), der amnestische Subtyp der LKB mit Beeinträchtigungen in Gedächtnisbereichen und in multiplen anderen Domänen *Multidomain MCI Amnestic (aMCI plus)* $n = 222$ (77%), der nicht amnestische Subtyp der LKB mit einem Defizit in einer einzelnen nicht das Gedächtnis betreffenden Domäne *Single nonmemory MCI (non-aMCI)* $n = 3$ (1%) sowie der nicht amnestische Subtyp mit Defiziten in mehreren Domänen, welche nicht das Gedächtnis betreffen *Multidomain MCI Non-amnestic (non-aMCI plus)* $n = 14$ (5%). Die Verteilung der LKB-Subtypen in der diagnostischen Gruppe der Patienten mit LKB ist in Abbildung 13 dargestellt.

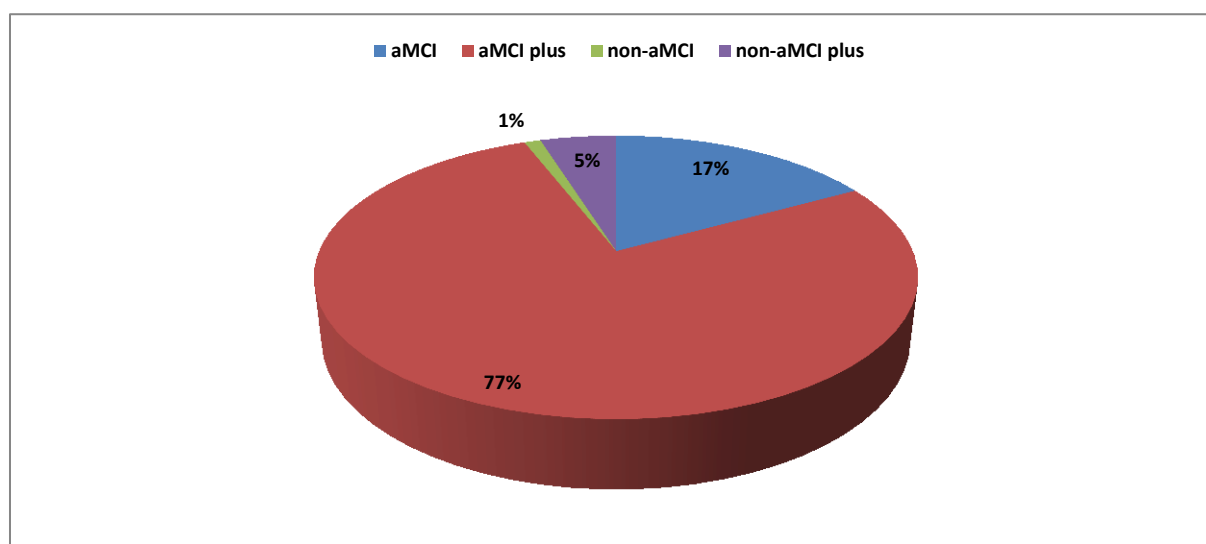


Abb. 13: Überblick über die Verteilung der einzelnen LKB-Subtypen in der diagnostischen Gruppe der Patienten mit LKB ($n = 288$.)

Aus der Abbildung wird ersichtlich, dass die diagnostische Gruppe zum größten Teil aus den beiden amnestischen LKB-Subtypen *aMCI* und *aMCI plus* (zu 94 %) besteht. Die 17 Patienten (5%) mit den nicht-amnestischen LKB-Subtypen *non-aMCI* und *non-aMCI plus* wurden für die weitere Analyse ausgeschlossen.

Die LKB-Subtypen wurden für den Vergleich ihrer klinischen und neuropsychologischen Charakteristika sowie der Angaben zu ihrer Bildung und Beruf und dem klinischen Verlauf der Krankheit (konvertiert zur AD/stabil geblieben) einer ANOVA mit Duncan post hoc Test (bzw. χ^2 -test) unterzogen. Der Vergleich der LKB-Subtypen untereinander sowie mit den kognitiv unbeeinträchtigten Patienten ist in der unten folgenden Tabelle 9 veranschaulicht.

Tab. 9: *Alter, Geschlecht, MMSE, Proxies der CR sowie der klinische Verlauf bei den Patienten der aMCI und aMCI plus LKB-Subtypen im Vergleich zu den kognitiv unbeeinträchtigten Patienten.*

M \pm SD	kognitiv unbeeinträchtigt (1) (n = 65)	aMCI (2a) (n = 49)	aMCI plus (2b) (n = 222)	F/ χ^2	df	Duncan test (5%)
Geschlecht	40 F/25 M	20 F/29 M	114 F/108 M	$\chi = 4.854$	2	n.a.
Alter in Jahren (range)	66.57 \pm 8.62 (50-86)	72.27 \pm 8.02 (50-84)	69.56 \pm 7.9 (51-88)	7.125**	2	1 < 2b < 2a
MMSE, (range)	29.14 \pm 0.95 (26-30)	27.43 \pm 1.29 (24-30)	26.63 \pm 1.72 (21-30)	61.618***	2	1 > 2a > 2b
Bildungsjahre abgerundet auf 18 (range)	14.28 \pm 3.06 (8-18)	13.31 \pm 3.05 (8-18)	12.32 \pm 3.17 (4-18)	10.440*	2	1 = 2a > 2b
Beruf (1,0-7,0)	4.08 \pm 1.55	3.58 \pm 1.62	2.99 \pm 1.38	3.151*	2	1 > 2a = 2b
Berufsgruppen (bis3,6 / ab 3,6)	17/48	24/25	118/104	$\chi = 14.766$ **	2	n.a.
Im Verlauf zur Demenz konvertiert (konvertiert/ stabil)	n = 18 (0/18)	n = 19 (6 / 13)	n = 120 (76 / 43)	$\chi = 0.148$	1	n.a.

Hinsichtlich der Geschlechterverteilung ergaben sich beim Vergleich beider LKB-Subtypen sowie kognitiv unbeeinträchtigter Patienten keine signifikanten Differenzen. Kognitiv unbeeinträchtigte Patienten waren signifikant jünger als Patienten mit dem *aMCI plus*-Subtyp, den letzteren folgten als die signifikant älteste Gruppe Patienten mit dem rein amnestischen LKB-Subtyp (*aMCI*) ($F(2, 334) = 7.13, p \leq .01$). Beim Vergleich der MMSE-Scores erzielten die kognitiv unbeeinträchtigten Patienten die höchsten Werte, gefolgt von Patienten mit *aMCI* Subtyp und Patienten mit *aMCI plus* Subtyp ($F(2, 334) = 61.62, p \leq .001$).

Bei den Proxies der CR ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den beiden LKB-Subtypen, wobei die Patienten mit dem *aMCI* LKB-Subtyp signifikant mehr Bildungsjahre hatten als Patienten mit *aMCI plus* LKB-Subtyp ($F(2, 334) = 10.44, p \leq .05$). Die ersten unterschieden sich nicht signifikant von kognitiv unbeeinträchtigten Patienten. Bei der Zuordnung des Berufsindexes hatten die kognitiv unbeeinträchtigten Patienten signifikant höhere Berufspositionen ($F(2, 334) = 3.15, p \leq .05$), die LKB-Subtypen untereinander zeigten hinsichtlich des Berufes keine signifikanten Unterschiede. Diese Ergebnisse spiegelten sich bei der Dichotomisierung der Substichproben in Hinsicht auf ihre berufliche Position wider ($\chi = 14.766, p \leq .01$).

Die Patienten mit dem *aMCI*-Subtyp, die sich wiederholt vorstellten (19 Patienten), blieben in ihrem klinischen Verlauf größtenteils stabil (13 von 19 Patienten). Die Verteilung bei Patienten mit dem *aMCI plus*-Subtyp unterschied sich hingegen – 76 der 120 der nachverfolgten Patienten konvertierten zur Demenz, wobei nur 43 Patienten stabil blieben. Der Unterschied im Verlauf beider LKB-Subtypen war nicht signifikant ($\chi = 0.148$).

Um sich auf die einzelnen wichtigen Faktoren zu konzentrieren, die für den Unterschied beider LKB-Subtypen hinsichtlich ihrer CR entscheidend sein könnten, wurde über alle Untertests der CERAD-NP, dem TMT sowie dem Untertest der WMS-R „Logisches Gedächtnis“ eine Faktorenanalyse mit Varimax-Rotation gerechnet. Ausgehend vom Scree-Test wurde die Zahl der fünf Faktoren festgelegt, welche insgesamt 77,5% der Gesamtvarianz erklärten. Die einzelnen Faktoren bei beiden amnestischen LKB-Subtypen werden in der Tabelle 10 dargestellt.

Tab. 10: Ergebnisse der Faktorenanalyse (Varimax-Rotation) der kognitiven Leistungsfähigkeit der Patienten mit amnestischen LKB-Subtypen.
 Basis: 288 Patienten, erklärte Gesamtvarianz 77.5 %. Zu den Variablen zählten Untertests der CERAD-NP, Trail Making Test (TMT) sowie Untertest der WMS-R „Logisches Gedächtnis“ (mittlere z-Werte). Fünf feste Faktoren nach dem Scree-Test.

	Faktor I <i>Merkfähigkeit des einfachen verbalen Materials</i>	Faktor II <i>Logisches Gedächtnis</i>	Faktor III <i>Kognitive Flexibilität</i>	Faktor IV <i>Sprache</i>	Faktor V <i>Apraxie und figurale Merk- fähigkeit</i>
Verbale Flüssigkeit	0.14	0.10	0.23	0.73	0.13
Boston Naming Test	0.11	0.08	0.06	0.85	0.01
Wortliste unmittelbarer Abruf	0.80	0.14	0.01	0.16	0.19
Wortliste verzögerter Abruf	0.83	0.31	0.08	0.04	0.07
Wortliste Savings (Wiedererkennen)	0.77	0.16	0.07	0.11	-0.06
Konstruktive Praxie	0.02	-0.00	0.07	0.22	0.91
Konstruktive Praxie Abruf	0.30	0.39	0.27	-0.18	0.55
Trail making test A	-0.01	-0.05	0.85	0.24	0.10
Trail making test B	0.12	0.07	0.90	0.05	0.08
Logisches Gedächtnis unmittelbarer Abruf	0.24	0.92	-0.01	0.14	0.03
Logisches Gedächtnis verzögerter Abruf	0.28	0.91	0.03	0.10	0.09
Eigenwert	3.713	1.810	1.104	0.988	0.907
% der erklärten Varianz	33.76	16.46	10.04	8.98	8.25

Von den fünf Faktoren beinhaltete der erste Faktor *Merkfähigkeit des einfachen verbalen Materials* die Untertests *Wortliste unmittelbarer Abruf*, *Wortliste verzögerter Abruf* sowie *Wortliste Savings (Wiedererkennen)*. Der zweite Faktor *Logisches Gedächtnis* enthielt die Untertests *Logisches Gedächtnis unmittelbarer Abruf* und *Logisches Gedächtnis verzögerter Abruf*. Auf ihn folgte der Faktor *Kognitive Flexibilität* mit dem *TMT A und B* (10.04 %). Der

vierte Faktor *Sprache* bestand aus den Untertests *Verbale Flüssigkeit* und *Boston Naming Test*. Abschließend kam der fünfte Faktor *Apraxie und figurale Merkfähigkeit*, dieser beinhaltete die Untertests *Konstruktive Praxie* und *Konstruktive Praxie Abruf*.

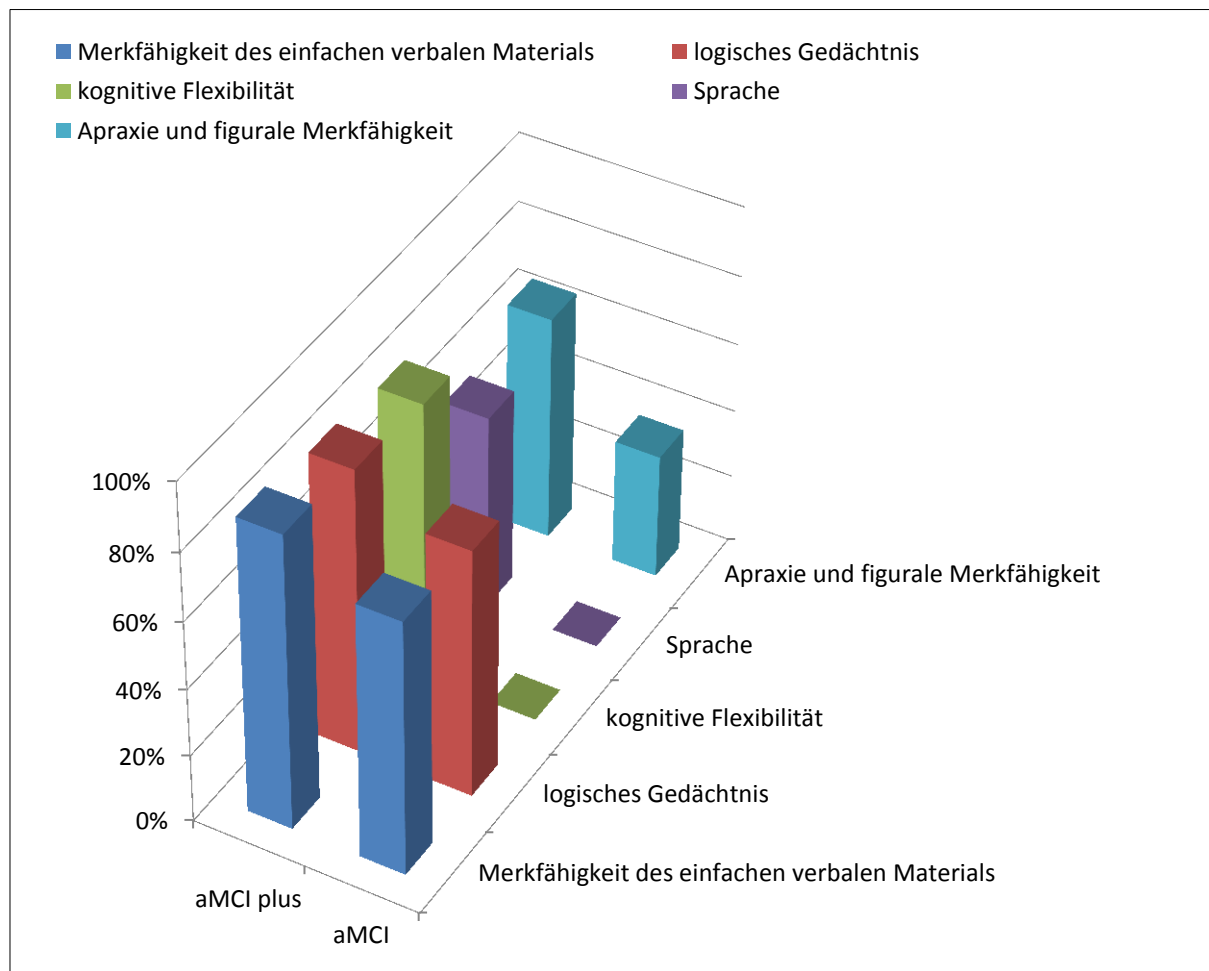


Abb. 14: Neurokognitive Defizite bei Patienten mit aMCI plus und aMCI Subtypen der LKB (in %). Fünf feste Faktoren nach dem Scree-Test.

Beim Vergleich der beiden amnestischen LKB-Subtypen (vgl. Abb. 14) wird aus der Zuordnung der kognitiven Defizite zu den einzelnen Faktoren ersichtlich, dass die Mehrheit des *aMCI plus Subtyps* Defizite der *kognitiven Flexibilität* aufwies (82.0 %) gefolgt von der *figuralen Merkfähigkeit und der Apraxie* (66.2 %) sowie der *Sprache* (57.2 %). Auch beim *aMCI* LKB-Subtyp bestanden die Defizite in dem Faktor *Apraxie und figurale Merkfähigkeit* (36.7 %). Diese 18 Patienten zeigten Auffälligkeiten in dem Untertest *Konstruktive Praxie Abruf*, der zu der Reihe der Gedächtnistests gehört und Defizite der figuralen Merkfähigkeit erklären kann.

7.2.2 Fragestellung 2: Erfassung der neuralen Reserve und der neuronalen Kompensation unter Einbeziehung von PET

Die 93 Patienten, welche zuvor (Kap. 7.1.1.) bereits deskriptiv beschrieben wurden, wurden aufgrund ihrer klinischen Diagnosen drei Diagnosegruppen (kognitiv unbeeinträchtigte Patienten (n = 19), diagnostische Gruppe der Patienten mit LKB (n = 43) und diagnostische Gruppe der Patienten mit leichter AD (n = 31)) zugeordnet. Trotz unterschiedlichen Grades der kognitiven Beeinträchtigung ergab sich nur bei einem Proxy der CR – dem Beruf – ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe von Patienten mit LKB und der Gruppe von Patienten mit leichter AD ($F(2,482) = 12.2, p \leq .001$). Bezüglich der beiden anderen Proxies (Bildungsjahre und die prämorbid Intelligenz) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Die beiden Gruppen von Patienten mit LKB und AD wurden deshalb in Vergleichen auf die Proxies der CR *Bildung* und *SES (Beruf)* jeweils nach ihrer CR in zwei Gruppen aufgeteilt. Um die CR der Patienten für das Proxy prämorbid Intelligenz zu vergleichen, wurden die Patienten mit LKB und Patienten mit leichter AD in eine Gruppe zusammengefasst (n = 34) und ebenfalls nach der CR in zwei Gruppen aufgeteilt.

7.2.2.1 Vergleich der Patienten mit LKB und leichter AD mit kognitiv unbeeinträchtigten Patienten

Die Darstellungen der Glukoseaufnahme in PET der LKB-Patienten sowie der Patienten mit leichter AD wurden jeweils mit den Aufnahmen der kognitiv unbeeinträchtigten Patienten (HC; n = 19; vgl. Kap. 7.1.1.2., Tab. 5) verglichen.

Die Gruppe der Patienten mit LKB (n = 43) wies im Vergleich zu der Gruppe der kognitiv unbeeinträchtigten Patienten (n = 19) eine verminderte ^{18}F -FDG-PET Aufnahme im rechten Gyrus Cinguli und dem Precuneus rechts auf (vgl. Tab. 11; Abb. 15 a und 15 b).

Tab. 11: Signifikante Korrelationen beim Vergleich der normalisierten 18F-FDG-PET-Aufnahmen zwischen der Gruppe der kognitiv unbeeinträchtigten Patienten und Patienten mit LKB.

	Lokalisation	Spitzenwert (peak level)							
		Peak z-Wert	Peak t-Wert	p uncorr.	Clusterausdehnung	Talairach-Koordinaten			Lokalisation
Analyse	Kortikaler Bereich					x	y	z	
Kognitiv gesund > LKB	R Limbic	3.94	4.23	0.000	1115	2	-38	-38	Gyrus Cinguli
	R Parietal					2	-64	34	Precuneus

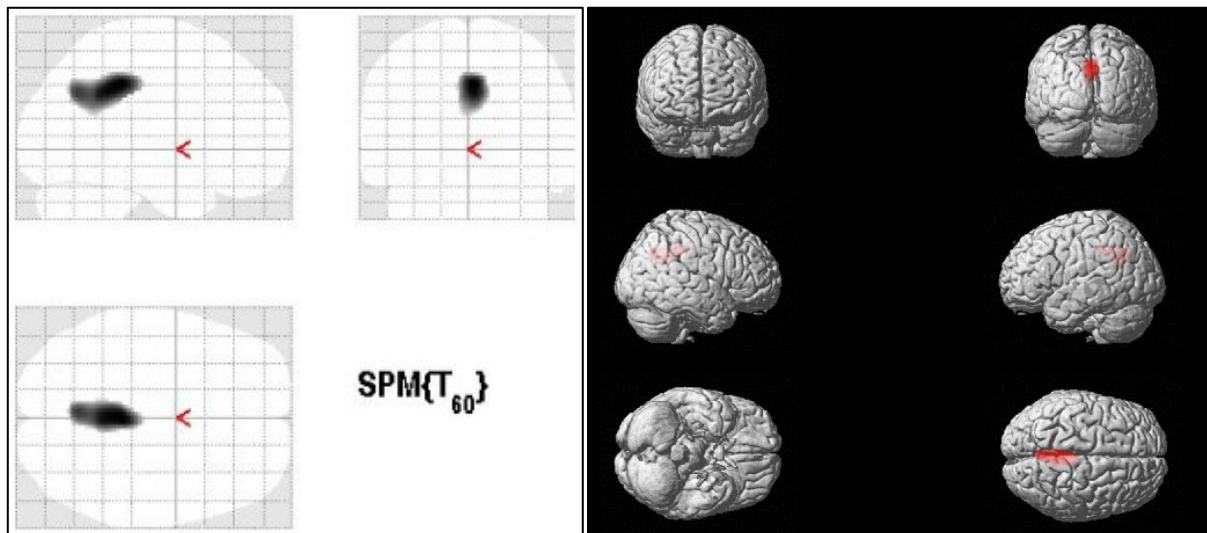


Abb. 15 a und 15 b: Vergleich der normalisierten und geglätteten 18F-FDG-PET Aufnahmen von 19 unbeeinträchtigten Patienten und 43 Patienten mit LKB.

Die Abbildungen stellen die Gebiete mit Hypometabolismus in der Gruppe der Patienten nach dem Vergleich dar. Der Grenzwert liegt bei 10 zusammenhängenden Voxels, auf die das Kriterium $p \leq 0.001$ zutrifft. Die SPM(T) t-Test-Darstellungen sind als a) Glasgehirn und b) als 3D gerenderte Abbildung des Gehirns abgebildet.

Beim Vergleich zwischen der gleichen Gruppe der kognitiv unbeeinträchtigten Patienten und Patienten mit leichter AD (n = 31), wurden mehr Regionen mit verringerter 18F-FDG-Aufnahme mit dennoch einer ähnlichen Verteilung deutlich (vgl. Tab. 12.; Abb. 16 a und 16 b).

Tab. 12: Signifikante Korrelationen beim Vergleich der normalisierten 18F-FDG-PET-Aufnahmen zwischen der Gruppe der kognitiv unbeeinträchtigten Patienten und Patienten mit leichter AD.

	Lokalisation	Spitzenwert (peak level)							
		Peak z-Wert	Peak t-Wert	p uncorr.	Clusterausdehnung	Talairach-Koordinaten			Lokalisation
Kognitiv gesund > AD	L Parietal	5.15	5.98	0.000	1439	0	-66	38	Precuneus
	L Parietal	4.27	4.74	0.000	353	-34	-54	46	Unterer Parietallappen
		3.24	3.45	0.001		-42	-64	54	Oberer Parietallappen, BA 7
	R Frontal	3.86	4.20	0.000	134	30	62	20	Mittlerer frontaler Gyrus
	R Parietal	3.61	3.89	0.000	169	40	-50	46	Unterer Parietallappen, BA 40
	R Frontal	3.29	3.50	0.001	36	2	50	0	Medialer frontaler Gyrus, BA 10
	R Frontal	3.26	3.47	0.001	36	4	28	38	Medialer frontaler Gyrus, BA 8

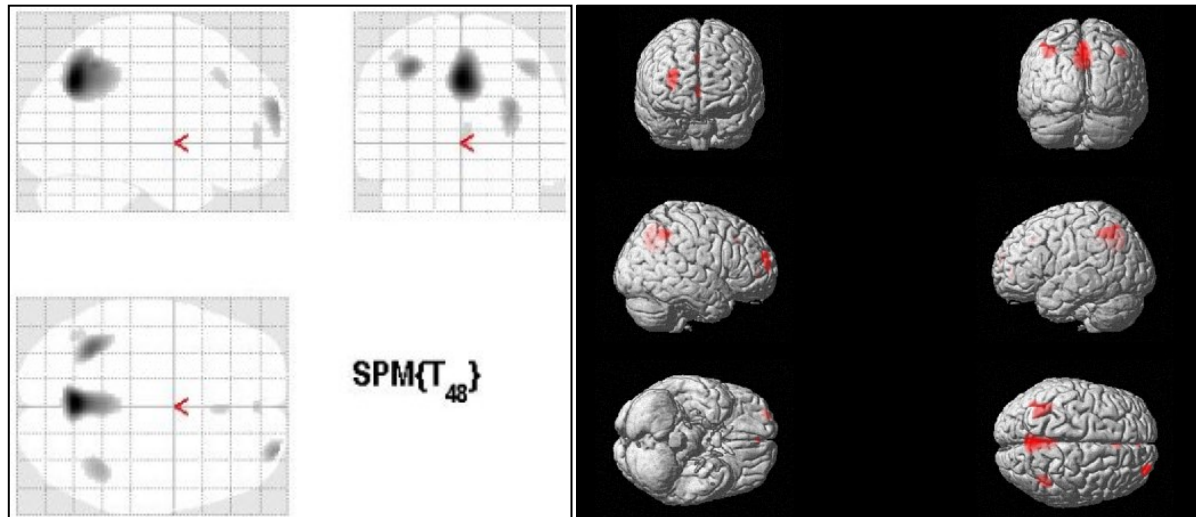


Abb. 16 a und 16 b: Vergleich der normalisierten und geglätteten ^{18}F -FDG-PET Aufnahmen von 19 unbeeinträchtigten Patienten und 31 Patienten mit leichter AD. Die Abbildungen stellen die Gebiete mit Hypometabolismus in der Gruppe der Patienten nach dem Vergleich dar. Der Grenzwert liegt bei 10 zusammenhängenden Voxels, auf die das Kriterium $p \leq 0.001$ zutrif. Die SPM(T) t-Test-Darstellungen sind als a) Glasgehirn und als b) 3D gerenderte Abbildung des Gehirns abgebildet.

Im Vergleich zu den kognitiv unbeeinträchtigten Patienten zeigen die Patienten mit leichter AD einen deutlich reduzierten Glukosemetabolismus links und rechts parietal (linker Precuneus, linker unterer Parietallappen, linker oberer Parietallappen, Brodmann Areal 7, rechter unterer Parietallappen, Brodmann Areal 40) sowie rechts frontal (mittlerer und medialer frontaler Gyrus, Brodmann Areale 8 und 10).

7.2.2.2 Bildung und zerebrale Korrelate der CR

Es wurden die Kriterien für die Aufspaltung der Gruppen festgelegt. Da ein großer Teil der Patienten die Volksschule (insgesamt acht Bildungsjahre) in Deutschland besuchte und später eine Ausbildung in Deutschland (insgesamt drei Jahre) abgeschlossen hat, wurde die Grenze bei 11 Bildungsjahren gezogen. Patienten mit einer hohen CR hatten in der Regel Abitur und Studium oder eine zusätzliche Meisterausbildung mit mehr als 11 Bildungsjahren. Die maximale Anzahl der Bildungsjahre betrug 18 Jahre, welche den Abiturabschluss und ein fünfjähriges Studium beinhalten.

Für die Erfassung der Unterschiede im Glukosemetabolismus bei Patienten mit hoher und niedriger CR (Bildung) wurden 4 Untergruppen gebildet.

1. Patienten mit LKB und niedriger CR (n = 17)
2. Patienten mit LKB und hoher CR (n = 26)
3. Patienten mit leichter AD und niedriger CR (n = 18)
4. Patienten mit leichter AD und hoher CR (n = 13)

Beim Vergleich der Patienten mit **niedriger/hoher CR** wurden die MMSE-Scores als Kovariate eingegeben, um so möglichen Differenzen aufgrund des Schweregrades der kognitiven Beeinträchtigung vorzubeugen.

a) Neurale Reserve bei Patienten mit LKB (Bildung)

Beim Vergleich der **Patienten mit LKB** mit niedriger/hoher CR hinsichtlich ihrer neuronalen Reserve bestätigte sich die Annahme, dass Patienten mit hoher CR einen reduzierten Glukosemetabolismus im Vergleich zu den Patienten mit niedriger CR zeigen (vgl. Tab. 13.; Abb. 17 a und 17 b.). Bei dem gleichen Schweregrad zeigten die Patienten mit hoher CR eine signifikant ($p \leq 0.01$) reduzierte 18F-FDG-Aufnahme in den linken (oberer frontaler Gyrus, Brodmann Areal 9) und den rechten frontalen Regionen (medialer und oberer frontaler Gyrus sowie mittlerer frontaler Gyrus, Brodmann Areal 9).

Tab. 13: *Signifikante Korrelationen beim Vergleich der normalisierten 18F-FDG-PET-Aufnahmen zwischen der Gruppe der Patienten mit LKB mit hoher CR (weniger Glukosemetabolismus) und der Patienten mit LKB mit niedriger CR (mehr Glukosemetabolismus) - Darstellung der möglichen neuronalen Reserve, Proxy der CR – Bildung.*

	Lokalisation	Spitzenwert (peak level)							
		Peak z-Wert	Peak t-Wert	p uncorr.	Clusterausdehnung	Talairach-Koordinaten			Lokalisation
Analyse	Kortikaler Bereich					x	y	z	
LKB niedrige CR > LKB hohe CR	L Frontal	3.18	3.41	0.001	729	-12	56	30	Oberer frontaler Gyrus, BA 9
	R Frontal	2.68	2.82	0.004		8	44	34	Medialer frontaler Gyrus
	R Frontal	2.61	2.74	0.005		12	54	26	Oberer frontaler Gyrus
	R Sub-lobär	2.93	3.12	0.002	72	28	26	-2	Extra-nuclear
	R Frontal	2.85	3.02	0.002	41	52	30	36	Mittlerer frontaler Gyrus, BA 9
	R Frontal	2.72	2.87	0.003	66	28	24	30	Sub-gyral

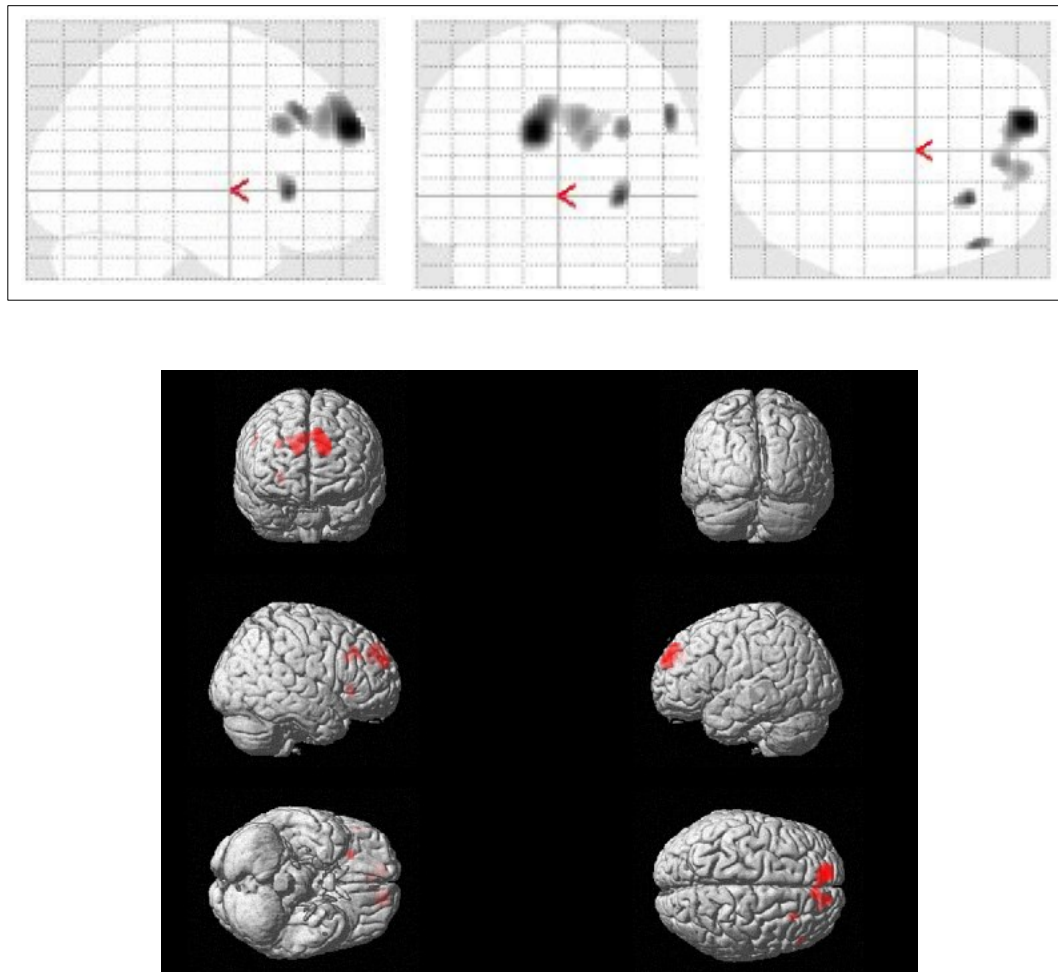


Abb. 17 a und 17 b: Vergleich der normalisierten und geglätteten 18F-FDG-Aufnahmen von 17 Patienten mit LKB mit ≤ 11 Bildungsjahren und 26 Patienten mit LKB mit ≥ 12 Bildungsjahren.

Die Abbildungen stellen die Gebiete mit Hypometabolismus in beiden Gruppen nach dem Vergleich der normalisierten 18F-FDG-PET-Aufnahmen zwischen der Gruppe der Patienten mit LKB mit hoher CR (weniger Glukosemetabolismus) und der Patienten mit LKB mit niedriger CR (mehr Glukosemetabolismus) - Darstellung der möglichen neuronalen Reserve – und unter Anwendung der Kovariate MMSE dar. Der Grenzwert liegt bei 10 zusammenhängenden Voxel, auf die das Kriterium $p \leq 0.01$ zutraf. Die SPM(T) t-Test-Darstellungen sind als a) Glasgehirn und als b) 3D gerenderte Abbildung des Gehirns abgebildet.

b) Neuronale Kompensation bei Patienten mit LKB (Bildung)

Beim Vergleich der **Patienten mit LKB** mit niedriger/hoher CR hinsichtlich ihrer neuronalen Kompensation (der additiv rekrutierten alternativen Netzwerke) konnten auf dem Signifikanzniveau ($p \leq 0.01$) keine Unterschiede zwischen den niedriger und den höher gebildeten Patienten erkannt werden. Auf dem Signifikanzniveau von $p \leq 0.05$ zeigten die Patienten mit niedriger CR allerdings einen reduzierten Glukosemetabolismus in den Arealen, mit welchen Patienten mit hoher CR kompensieren konnten (vgl. Tab. 14.; Abb. 18 a und 18 b). Bei dem gleichen Schweregrad zeigten die Patienten mit niedriger CR eine signifikant reduzierte 18F-

FDG-PET Aufnahme vor allem links okzipital (unterer okzipitaler Gyrus, Brodmann Areale 17 und 18), rechts frontal (unterer frontaler Gyrus, Brodmann Areal 47), in dem linken posterioren Zerebellum und dem linken Cuneus.

Tab. 14: Signifikante Korrelationen beim Vergleich der normalisierten 18F-FDG-PET Aufnahmen zwischen der Gruppe der Patienten mit LKB mit hoher CR (weniger Glukosemetabolismus) und der Patienten mit LKB mit niedriger CR (mehr Glukosemetabolismus) - Darstellung der möglichen neuronalen Kompensation, Proxy der CR - Bildung.

	Lokalisation	Spitzenwert (peak level)							
		Peak z-Wert	Peak t-Wert	p uncorr.	Clusterausdehnung	Talairach-Koordinaten			Lokalisation
Analyse	Kortikaler Bereich					x	y	z	
LKB hohe CR > LKB niedrige CR	L Sub-lobär	-2.37	2.47	0.009	460	-18	-4	4	Lentiform nucleus Gyrus, lateraler Globus pallidus
	L Okzipital	2.09	2.16	0.018		-30	-98	-12	Unterer okzipitaler Gyrus, BA 17
	L Okzipital	2.07	2.14	0.019		-38	-90	16	Unterer okzipitaler Gyrus, BA 18
	L Posterior	1.74	1.78	0.041		-52	-66	16	Abhang (Declive)
	R Sub-lobär	1.93	1.98	0.027	241	28	-12	0	Lentiform nucleus Gyrus, Putamen
	R Okzipital	1.92	1.97	0.027	86	18	-90	38	Cuneus, BA 19
	R Frontal	1.79	1.82	0.037	22	44	26	-16	Unterer frontaler Gyrus, BA 47
	L Okzipital	1.77	1.81	0.038	13	-10	-84	18	Cuneus, BA 18
	R Okzipital	1.75	1.79	0.040	12	42	-66	-10	Sub-gyral

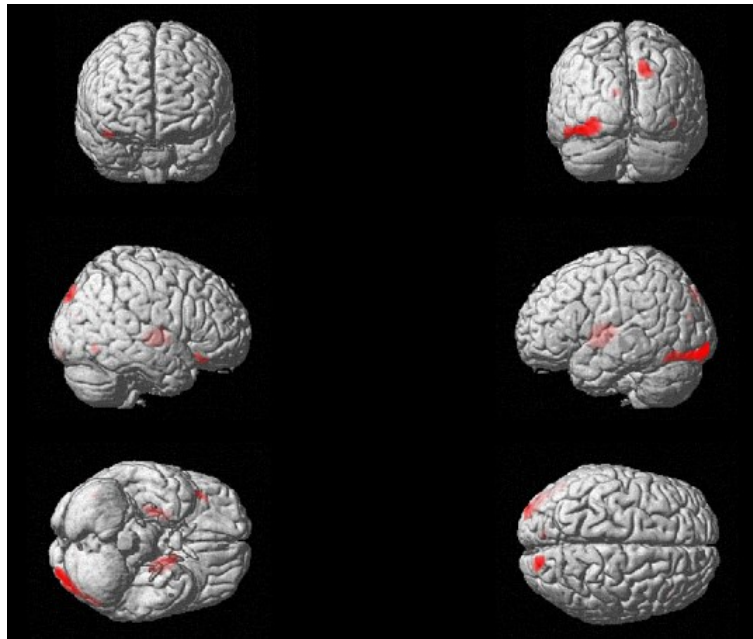
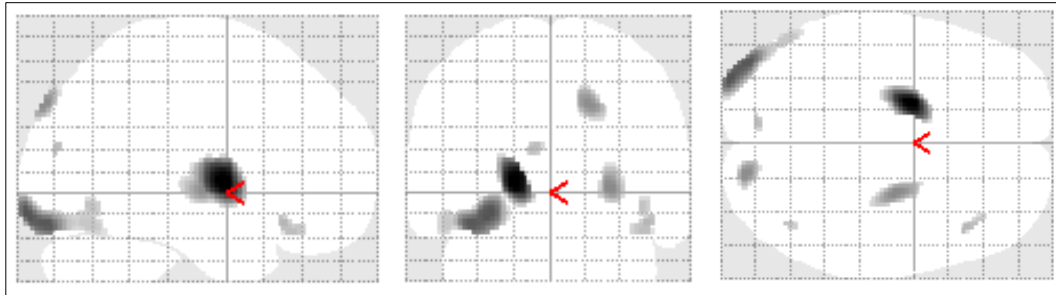


Abb. 18 a und 18 b: Vergleich der normalisierten und geglätteten ^{18}F -FDG-PET Aufnahmen von 17 Patienten mit LKB mit ≤ 11 Bildungsjahren und 26 Patienten mit LKB mit ≥ 12 Bildungsjahren.

Die Abbildungen stellen die Gebiete mit Hypometabolismus in beiden Gruppen nach dem Vergleich der normalisierten ^{18}F -FDG-PET-Aufnahmen zwischen der Gruppe der Patienten mit LKB mit niedriger CR (weniger Glukosemetabolismus) und der Patienten mit LKB mit hoher CR (mehr Glukosemetabolismus) - Darstellung der möglichen neuralen Reserve – und unter Anwendung der Kovariate MMSE dar. Der Grenzwert liegt bei 10 zusammenhängenden Voxel, auf die das Kriterium $p \leq 0.05$ zutrif. Die SPM(T) t-Test-Darstellungen sind als a) Glasgehirn und als b) 3D gerenderte Abbildung des Gehirns abgebildet.

c) Neurale Reserve bei Patienten mit AD (Bildung)

Beim Vergleich der Patienten mit **leichter AD und niedriger/hoher CR** bestätigte sich bei demselben statistischen Design ebenfalls die Annahme, dass Patienten mit hoher CR einen reduzierten Glukosemetabolismus im Vergleich zu Patienten mit niedriger CR zeigen. Bei vergleichbarem Schweregrad unter Berücksichtigung des Signifikanzniveaus ($p \leq 0.01$) wurden Unterschiede in den Regionen des linken frontalen Kortex (sub-gyral) und der rechten Insula (Brodmann Areal 13) deutlich. Zu beachten ist hierbei, dass Patienten mit leichter AD im Vergleich deutlich weniger Hypometabolismus zeigten als Patienten mit LKB (vgl. Tab. 15; Abb. 19 a und 19 b).

Tab. 15: *Signifikante Korrelationen beim Vergleich der normalisierten 18F-FDG-PET-Aufnahmen zwischen der Gruppe der Patienten mit AD mit hoher CR (weniger Glukosemetabolismus) und der Patienten mit AD mit niedriger CR (mehr Glukosemetabolismus) - Darstellung der möglichen neuralen Reserve, Proxy der CR-Bildung.*

	Lokalisation	Spitzenwert (peak level)							
		Peak z-Wert	Peak t-Wert	p uncorr.	Clusterausdehnung	Talairach-Koordinaten			Lokalisation
Analyse	Kortikaler Bereich					x	y	z	
leichte AD niedrige CR > leichte AD hohe CR	L Frontal	2.85	3.11	0.002	76	20	26	-2	Sub-gyral
	R Sub-lobär	2.65	2.85	0.004	45	40	12	10	Insula, BA 13

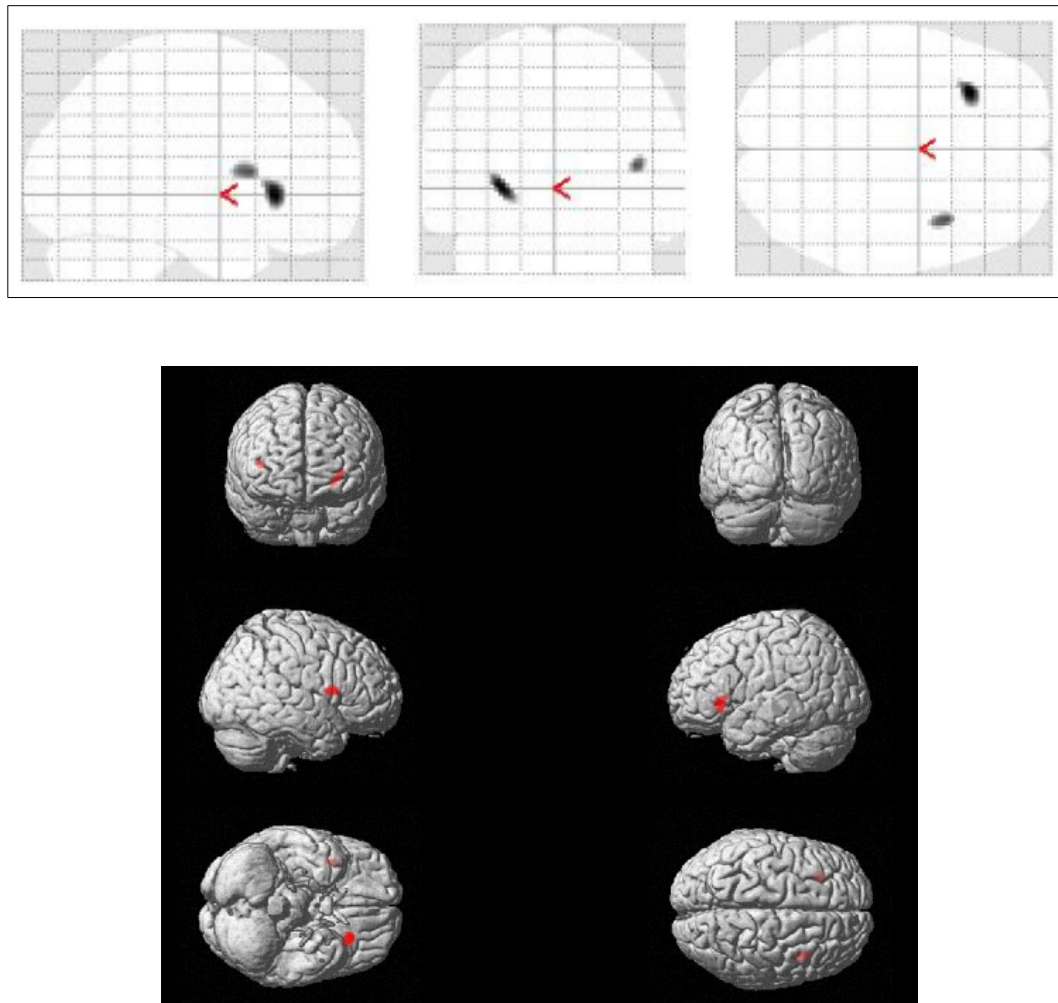


Abb. 19 a und 19 b: Vergleich der normalisierten und geglätteten ^{18}F -FDG-PET Aufnahmen von 18 Patienten mit AD mit ≤ 11 Bildungsjahren und 13 Patienten mit ≥ 12 Bildungsjahren.

Die Abbildungen stellen die Gebiete mit Hypometabolismus in beiden Gruppen nach dem Vergleich und unter Anwendung der Kovariate MMSE dar. Der Grenzwert liegt bei 10 zusammenhängenden Voxel, auf die das Kriterium $p \leq 0.01$ zutrif. Die SPM(T) t-Test-Darstellungen sind als Glasgehirn und als 3D gerenderte Abbildung des Gehirns abgebildet.

d) Neuronale Kompensation bei Patienten mit AD (Bildung)

Beim Vergleich der **Patienten mit AD** mit niedriger/hoher CR hinsichtlich ihrer neuronalen Kompensation (der additiv rekrutierten alternativen Netzwerke) konnten auf dem Signifikanzniveau ($p \leq 0.01$) Unterschiede zwischen den niedriger und den höher gebildeten Patienten erkannt werden. Die Patienten mit der niedrigen CR zeigten einen reduzierten Glukosemetabolismus in den Arealen, mit welchen die Patienten mit hoher CR kompensieren konnten (vgl. Tab. 16; Abb. 20 a und 20 b). Bei gleichem Schweregrad zeigten die Patienten mit niedriger CR eine signifikant reduzierte ^{18}F -FDG-PET Aufnahme vor allem links frontal (oberer frontaler Gyrus, Brodmann Areal 10; mittlerer frontaler Gyrus, Brodmann Areal 9) und rechts frontal (mittlerer frontaler Gyrus).

Tab. 16: Signifikante Korrelationen beim Vergleich der normalisierten 18F-FDG-PET Aufnahmen zwischen der Gruppe der Patienten mit AD mit hoher CR (weniger Glukosemetabolismus) und der Patienten mit AD mit niedriger CR (mehr Glukosemetabolismus) - Darstellung der möglichen neuronalen Kompensation, Proxy der CR-Bildung.

	Lokalisation	Spitzenwert (peak level)							
		Peak z-Wert	Peak t-Wert	p uncorr.	Clusterausdehnung	Talairach-Koordinaten			Lokalisation
Analyse	Kortikaler Bereich					x	y	z	
leichte AD hohe CR	L Frontal	2.53	2.71	0.006	14	-14	66	14	Oberer frontaler Gyrus, BA 10
>	L Frontal	2.44	2.60	0.007	15	-54	12	34	Mittlerer frontaler Gyrus, BA 9
leichte AD niedrige CR	R Frontal	2.39	2.54	0.008	16	22	66	8	Mittlerer frontaler Gyrus

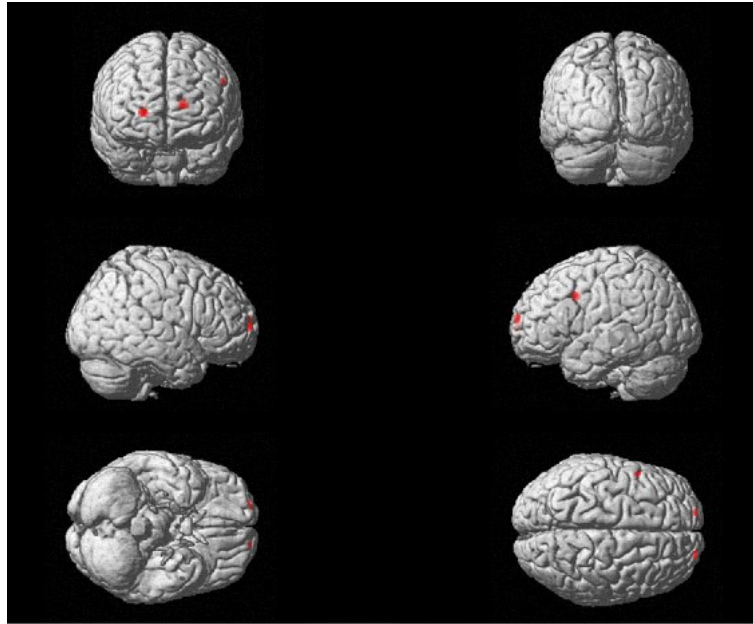
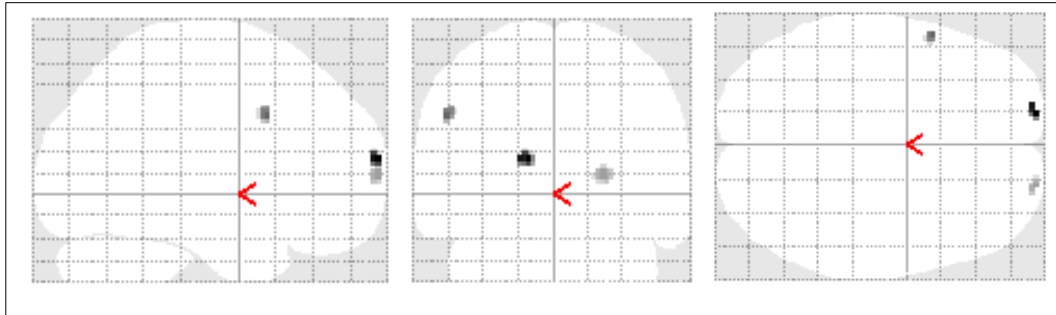


Abb. 20 a und 20 b: Vergleich der normalisierten und geglätteten ^{18}F -FDG-PET Aufnahmen von 18 Patienten mit AD mit ≤ 11 Bildungsjahren und 13 Patienten mit ≥ 12 Bildungsjahren.

Die Abbildungen stellen die Gebiete mit Hypometabolismus in beiden Gruppen nach dem Vergleich und unter Anwendung der Kovariate MMSE dar. Der Grenzwert liegt bei 10 zusammenhängenden Voxel, auf die das Kriterium $p \leq 0.05$ zutrif. Die SPM(T) t-Test-Darstellungen sind als a) Glasgehirn und als b) 3D gerenderte Abbildung des Gehirns abgebildet.

7.2.2.3 SES (Beruf) und zerebrale Korrelate der CR

Die Einteilung in zwei Berufsgruppen nach beruflicher Position beruht auf der Skala zur Indexbildung aus der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“. Die Dichotomisierung erfolgte ab dem Index-Score 3,6 erfolgt, da erst ab dieser Stufe im Index der schulische Abschluss mit einem beruflichen Abschluss kombiniert ist.

Somit wurden 4 Untergruppen (Berufskomplexität) gebildet:

1. Patienten mit LKB und niedriger CR (n = 18)
2. Patienten mit LKB und hoher CR (n = 25)
3. Patienten mit leichter AD und niedriger CR (n = 16)
4. Patienten mit leichter AD und hoher CR (n = 15)

Beim Vergleich der Patienten **mit niedriger/hoher CR** wurden die MMSE-Scores als Kovariate eingegeben, um so mögliche Differenzen aufgrund des Schweregrades der kognitiven Beeinträchtigung zu berücksichtigen.

a) Neurale Reserve bei Patienten mit LKB (Beruf)

Beim Vergleich der neuralen Reserve der **Patienten mit LKB** hinsichtlich des Proxies Beruf, zeigten Patienten mit hoher CR erneut einen herabgesetzten Glukosemetabolismus in den frontalen (linker und rechter obere frontale Gyri, Brodmann Areal 8 und rechter oberer frontaler Gyrus, Brodmann Areal 9; rechter medialer frontaler Gyrus) Regionen sowie rechts parietal (rechter postzentraler Gyrus, Brodmann Areal 2) (vgl. Tab. 17; Abb. 21 a und 21 b).

Tab. 17: Signifikante Korrelationen beim Vergleich der normalisierten 18F-FDG-PET Aufnahmen zwischen der Gruppe der Patienten mit LKB mit hoher CR (weniger Glukosemetabolismus) und der Patienten mit LKB mit niedriger CR (mehr Glukosemetabolismus) - Darstellung der möglichen neuronalen Reserve, Proxy der CR - Beruf.

Analyse	Lokalisation	Spitzenwert (peak level)							Lokalisation
		Peak z-Wert	Peak t-Wert	p uncorr.	Clusterausdehnung	Talairach-Koordinaten			
LKB niedrige CR >	L Frontal	3.59	3.93	0.000	818	-12	52	42	Oberer frontaler Gyrus, BA 8
		2.68	2.82	0.004		-28	44	42	
		2.49	2.61	0.006		-26	32	48	
LKB hohe CR	R Frontal	2.89	3.06	0.002	403	42	46	34	Oberer frontaler Gyrus, BA 9
		2.88	3.06	0.002		52	28	38	Mittlerer frontaler Gyrus, BA 9
		2.86	3.03	0.002		34	52	34	Oberer frontaler Gyrus, BA 9
	R Frontal	2.66	2.80	0.004	150	10	40	28	Medialer frontaler Gyrus
		2.48	2.59	0.005		10	56	20	
	R Parietal	2.59	2.71	0.007	52	58	-24	54	Postzentraler Gyrus, BA 2

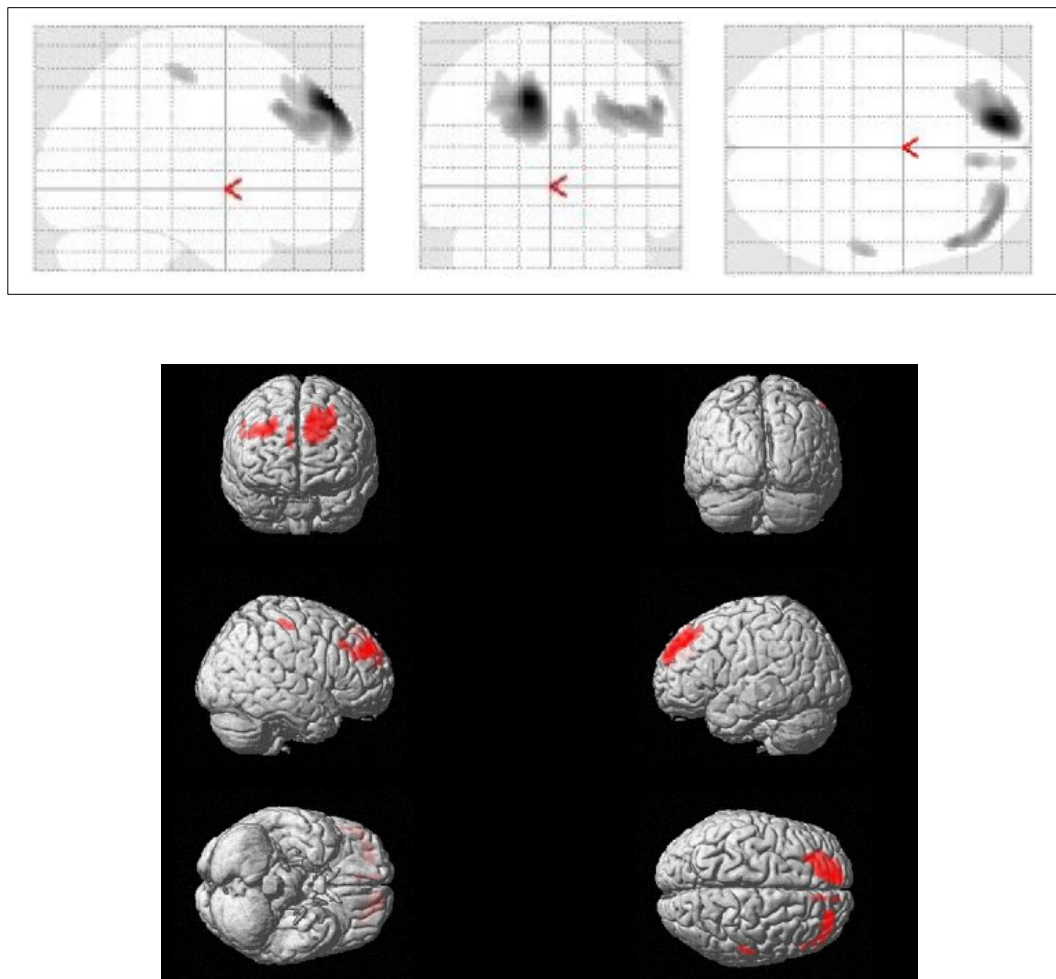


Abb. 21 a und 21 b: Vergleich der normalisierten und geglätteten ^{18}F -FDG-PET Aufnahmen von 18 Patienten mit LKB mit Berufsindex $\leq 3,5$ und 25 Patienten mit LKB mit Berufsindex $\geq 3,6$.

Die Abbildungen stellen die Gebiete mit Hypometabolismus in beiden Gruppen nach dem Vergleich der normalisierten ^{18}F -FDG-PET Aufnahmen zwischen der Gruppe der Patienten mit LKB mit hoher CR (weniger Glukosemetabolismus) und der Patienten mit LKB mit niedriger CR (mehr Glukosemetabolismus) - Darstellung der möglichen neuronalen Reserve – und unter Anwendung der Kovariate MMSE dar. Der Grenzwert liegt bei 10 zusammenhängenden Voxel, auf die das Kriterium $p \leq 0.01$ zutraf. Die SPM(T) t-Test-Darstellungen sind als a) Glasgehirn und als b) 3D gerenderte Abbildung des Gehirns abgebildet.

b) Neuronale Kompensation bei Patienten mit LKB (Beruf)

Beim Vergleich der **Patienten mit LKB** mit niedriger/hoher CR hinsichtlich ihrer neuronalen Kompensation (der additiv rekrutierten alternativen Netzwerke) konnten auf dem Signifikanzniveau ($p \leq 0.01$) Unterschiede zwischen den niedriger und den höher gebildeten Patienten erkannt werden. Die Patienten mit der niedrigen CR zeigten einen reduzierten Glukosemetabolismus in den Arealen, mit welchen die Patienten mit hoher CR kompensieren konnten (vgl. Tab. 18.; Abb. 22 a und 22 b). Bei Patienten mit niedriger CR war ein signifikant reduzierter Glukosemetabolismus vor allem im linken Zerebellum und links okzipital (Cuneus, Brodmann Areal 18) zu beobachten.

Tab. 18: Signifikante Korrelationen beim Vergleich der normalisierten 18F-FDG-PET Aufnahmen zwischen der Gruppe der Patienten mit LKB mit hoher CR (weniger Glukosemetabolismus) und der Patienten mit LKB mit niedriger CR (mehr Glukosemetabolismus) - Darstellung der möglichen neuronalen Kompensation, Proxy der CR - Beruf.

	Lokalisation	Spitzenwert (peak level)							
					Talairach-Koordinaten				
Analyse	Kortikaler Bereich	Peak z-Wert	Peak t-Wert	p uncorr.	Clusterausdehnung	x	y	z	Lokalisation
LKB hohe CR >	L Posterior, Zerebellum	2.99	3.19	0.001	225	-36	-90	18	Declive
		2.87	3.04	0.002		-48	-80	-14	Declive
LKB niedrige CR	L Okzipital	2.44	2.55	0.007	23	-8	-78	16	Cuneus, BA 18

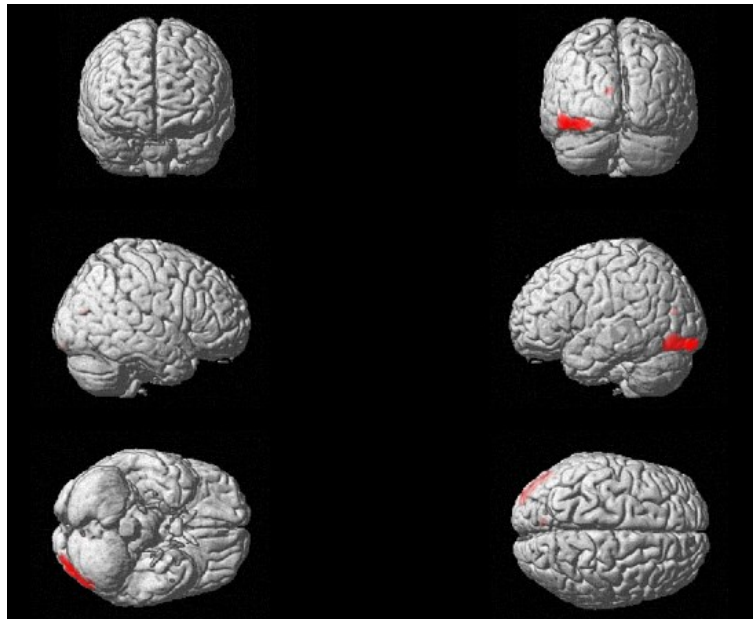
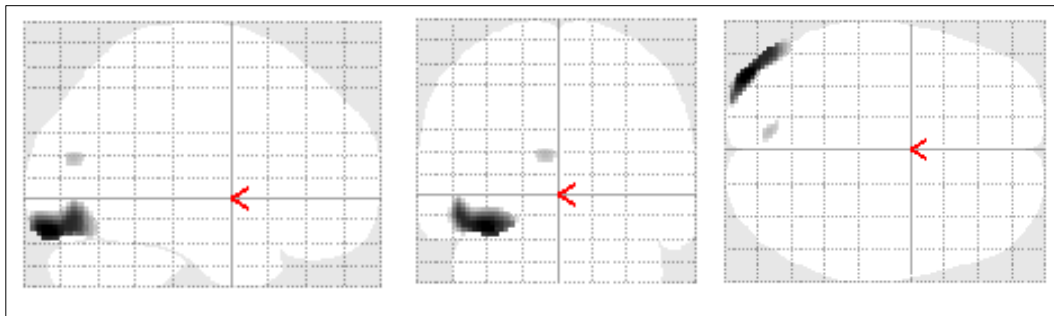


Abb. 22 a und 22 b: Vergleich der normalisierten und geglätteten 18F-FDG-PET Aufnahmen von 18 Patienten mit LKB mit Berufsindex $\leq 3,5$ und 25 Patienten mit LKB mit Berufsindex $\geq 3,6$.

Die Abbildungen stellen die Gebiete mit Hypometabolismus in beiden Gruppen nach dem Vergleich der normalisierten 18F-FDG-PET Aufnahmen zwischen der Gruppe der Patienten mit LKB mit hoher CR (mehr Glukosemetabolismus) und der Patienten mit LKB mit niedriger CR (weniger Glukosemetabolismus) - Darstellung der möglichen neuronalen Reserve - und unter Anwendung der Kovariate MMSE dar. Der Grenzwert liegt bei 10 zusammenhängenden Voxel, auf die das Kriterium $p \leq 0.01$ zutraf. Die SPM(T) t-Test-Darstellungen sind als a) Glasgehirn und als b) 3D gerenderte Abbildung des Gehirns abgebildet.

c) Neurale Reserve bei Patienten mit AD (Beruf)

Beim Vergleich hinsichtlich des Proxies Beruf der **Patienten mit leichter AD** wurde deutlich mehr Hypometabolismus als beim Vergleich dieser Patienten in Bezug auf ihre Bildung erkennbar. Diesmal konnte reduzierter Glukosemetabolismus in der linken limbischen Region (parahippokampaler Gyrus sowie Gyrus Cinguli) als auch der rechten okzipitalen und der linken parietofrontalen Regionen (unterer Parietallappen, Brodmann Areal 40; orbitaler Gyrus, Brodmann Areal 47; oberer frontaler Gyrus, Brodmann Areal 8) beobachtet werden (vgl. Tab. 19; Abb. 23 a und 23 b).

Tab. 19: Signifikante Korrelationen beim Vergleich der normalisierten 18F-FDG-PET Aufnahmen zwischen der Gruppe der Patienten mit AD mit hoher CR (weniger Glukosemetabolismus) und der Patienten mit AD mit niedriger CR (mehr Glukosemetabolismus) - Darstellung der möglichen neuronalen Reserve, Proxy der CR - Beruf.

	Lokalisation	Spitzenwert (peak level)							
		Peak z-Wert	Peak t-Wert	p uncorr.	Clusterausdehnung	Talairach-Koordinaten			Lokalisation
Analyse Leichte AD niedrige CR > Leichte AD hohe CR	L Limbic	4.03	4.74	0.000	1462	-22	-56	6	Parahippokampaler Gyrus
	L Limbic	3.90	4.54	0.000		-16	-60	8	Posteriorer Cinguli
	R Occipital	3.56	4.05	0.000	606	26	-56	-2	Sub-Gyral
	L Parietal	3.17	3.52	0.001	21	-62	-40	44	Unterer Parietallappen, BA 40
	L Frontal	2.60	2.79	0.005	28	-16	26	-28	Orbitaler Gyrus, BA 47
	L Limbic	2.44	2.60	0.007	32	-8	-22	38	Gyrus Cinguli
	L Frontal	2.41	2.56	0.008	10	-26	28	54	Oberer frontaler Gyrus, BA 8

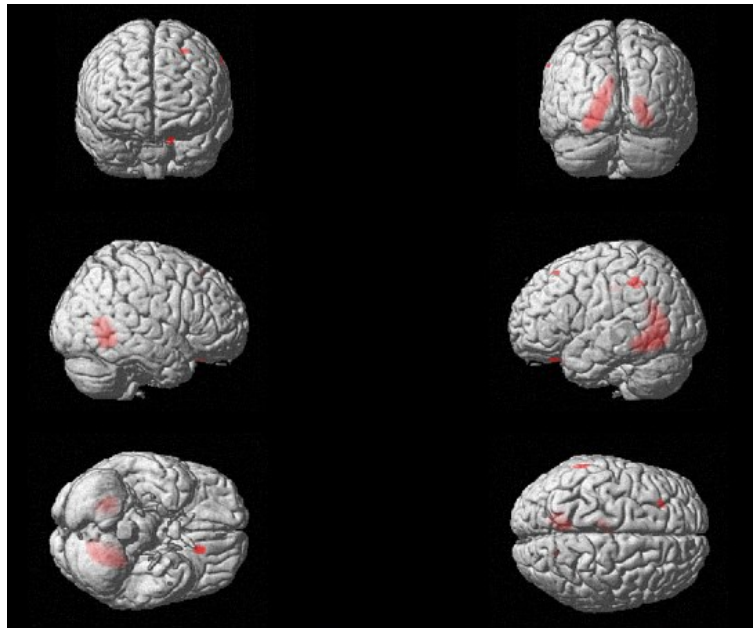
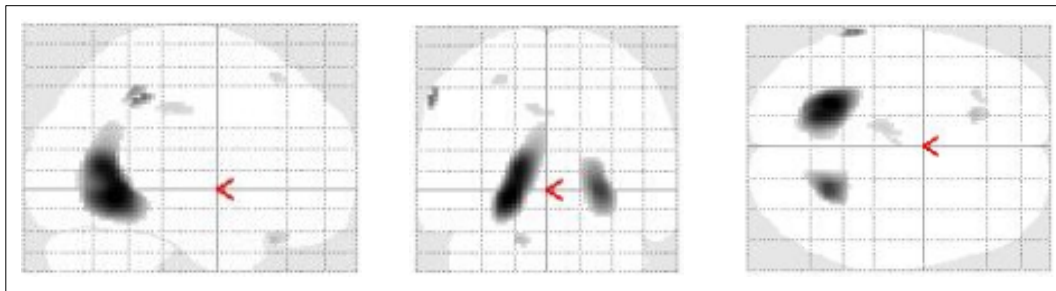


Abb. 23 a und 23 b: Vergleich der normalisierten und geglätteten ^{18}F -FDG-PET Aufnahmen von 16 Patienten mit leichter AD mit Berufsindex $\leq 3,5$ und 16 Patienten mit leichter AD mit Berufsindex $\geq 3,6$.

Die Abbildungen stellen die Gebiete mit Hypometabolismus in beiden Gruppen nach dem Vergleich und unter Anwendung der Kovariate MMSE dar. Der Grenzwert liegt bei 10 zusammenhängenden Voxel, auf die das Kriterium $p \leq 0,01$ zutraf. Die SPM(T) t-Test-Darstellungen sind als a) Glasgehirn und als b) 3D gerenderte Abbildung des Gehirns abgebildet.

d) Neuronale Kompensation bei Patienten mit AD (Beruf)

Beim Vergleich hinsichtlich des Proxies Beruf bei **Patienten mit leichter AD** wurde der verstärkte Metabolismus bei Patienten mit der höheren CR erneut in den links- (prezentraler Gyrus, GS, BA4) und rechts- (oberer frontaler Gyrus, GS, BA6) frontalen Bereichen sowie links parietal (postzentraler Gyrus) und rechts temporal (oberer temporaler Gyrus, GS, BA 22) (vgl. Tab. 20; Abb. 24 a und 24 b) erkennbar.

Tab. 20: Signifikante Korrelationen beim Vergleich der normalisierten 18F-FDG-PET Aufnahmen zwischen der Gruppe der Patienten mit AD und hoher CR (mehr Glukosemetabolismus) und der Patienten mit AD und niedriger CR (weniger Glukosemetabolismus) - Darstellung der möglichen neuronalen Kompensation, Proxy der CR - Beruf.

	Lokalisation	Spitzenwert (peak level)							
		Peak z-Wert	Peak t-Wert	p uncorr.	Clusterausdehnung	Talairach-Koordinaten			Lokalisation
x	y					z			
Analyse	Kortikaler Bereich								
Leichte AD hohe CR >	L Frontal	3.25	3.61	0.001	2571	26	-26	62	Prezentraler Gyrus, BA 4
	L Parietal	3.21	3.56	0.001		-16	-38	60	Postzentraler Gyrus
Leichte AD niedrige CR	R Frontal	3.19	3.54	0.001		12	-14	64	Oberer frontaler Gyrus, BA 6
	R Temporal	2.50	2.67	0.006	15	48	-4	2	Oberer temporaler Gyrus, BA 22

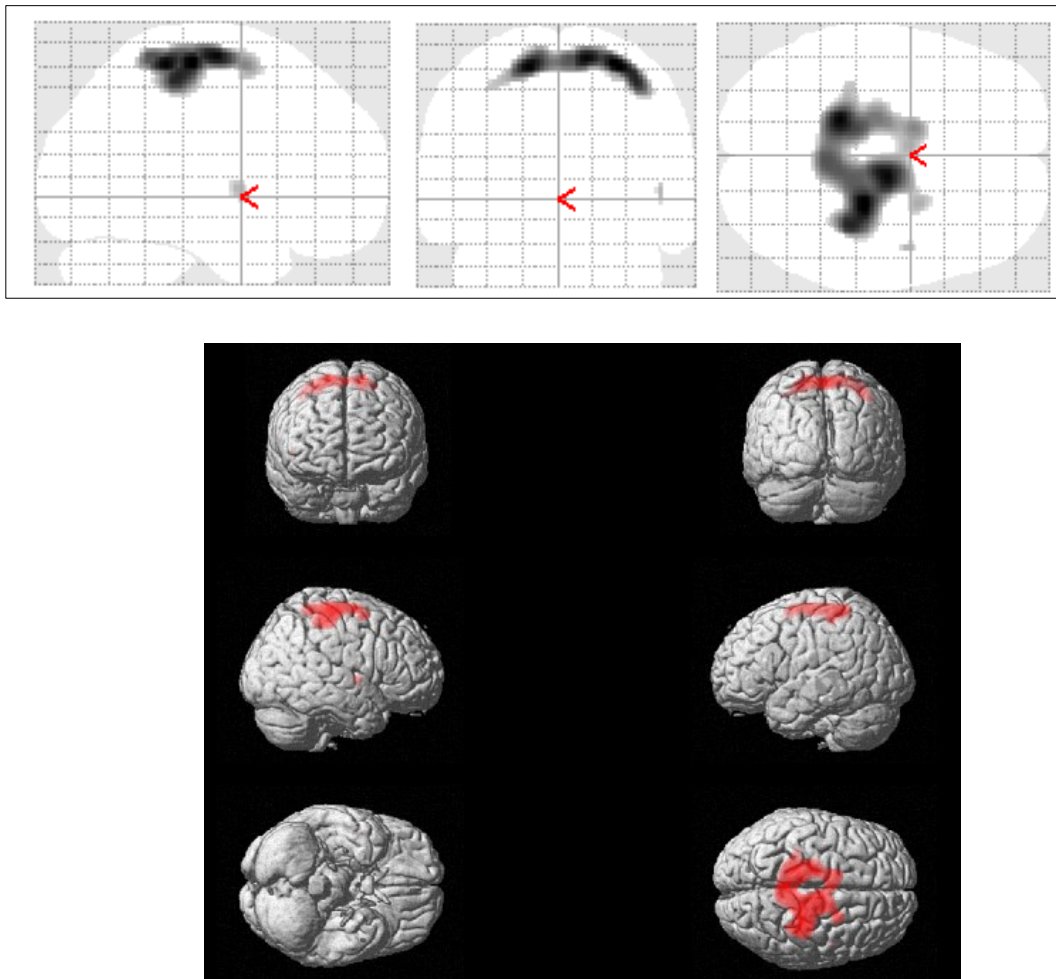


Abb. 24 a und 24 b: Vergleich der normalisierten und geglätteten ^{18}F -FDG-PET Aufnahmen von 16 Patienten mit leichter AD mit Berufsindex $\leq 3,5$ und 16 Patienten mit leichter AD mit Berufsindex $\geq 3,6$.

Die Abbildungen stellen die Gebiete mit Hypometabolismus in beiden Gruppen nach dem Vergleich und unter Anwendung der Kovariate MMSE dar. Der Grenzwert liegt bei 10 zusammenhängenden Voxel, auf die das Kriterium $p \leq 0,01$ zutrif. Die SPM(T) t-Test-Darstellungen sind als a) Glasgehirn und als b) 3D gerenderte Abbildung des Gehirns abgebildet.

7.2.2.4 Prämorbid Intelligenz und zerebrale Korrelate der kognitiven Reserve

Der Wortschatztest (WST/Schmidt & Metzler, 1992) konnte nur an einer Substichprobe von 34 Patienten durchgeführt werden. Damit ergaben sich zwei Gruppen mit niedriger und hoher CR und einer höheren Schweregradvarianz. Für diese konnte durch das Einführen des MMSE als Kovariate korrigiert werden. Für die Dichotomisierung wurden alle Patienten, deren kristalline Intelligenz im durchschnittlichen Bereich und darunter lag ($z\text{-score} \leq 0,6$), in die Gruppe der Patienten mit niedriger CR ($n = 22$), die Patienten, deren kristalline Intelligenz im hoch durchschnittlichen Bereich lag ($z\text{-score} > 0,6$) in die Gruppe der Patienten mit hoher CR ($n = 12$) eingeordnet.

Auch hier wurde die Substichprobe der Patienten mit der Stichprobe der kognitiv unbeeinträchtigten Patienten (HC; n = 19; vgl. Kap. 7.1.1.2., Tab. 5) verglichen.

Die Gruppe der Patienten mit LKB und leichter AD (das gesamte n = 34) wies im Vergleich zu der Gruppe der kognitiv unbeeinträchtigten Patienten (n = 19) eine verminderte Glukoseaufnahme im rechten frontalen Kortex (oberer frontaler Gyrus, Brodmann Areal 8; mittlerer frontaler Gyrus, Brodmann Areal 46; medialer frontaler Gyrus, Brodmann Areal 6), im linken frontalen Kortex (oberer frontaler Gyrus, Brodmann Areal 9) sowie dem linken Precuneus auf (vgl. Tab. 21; Abb. 25 a und 25 b).

Tab. 21: *Signifikante Korrelationen beim Vergleich der normalisierten 18F-FDG-PET Aufnahmen zwischen Patienten mit LKB und leichter AD und kognitiv unbeeinträchtigten Patienten.*

	Lokalisation	Spitzenwert (peak level)							
					Talairach-Koordinaten			Lokalisation	
Analyse	Kortikaler Bereich	Peak z-Wert	Peak t-Wert	p uncorr.	Clusterausdehnung	x	y		z
HC > LKB	L Parietal	5.14	5.92	0.000	1115	0	-64	36	Precuneus
	R Frontal	4.04	4.42	0.000	113	20	46	46	Oberer frontaler Gyrus, BA 8
	R Frontal	3.64	3.91	0.000	63	54	28	34	Mittlerer frontaler Gyrus, BA 46
	R Frontal	3.62	3.88	0.000	211	4	28	36	Medialer frontaler Gyrus, BA 6
	L Frontal	3.47	3.71	0.000	49	-14	54	38	Oberer frontaler Gyrus, BA 9

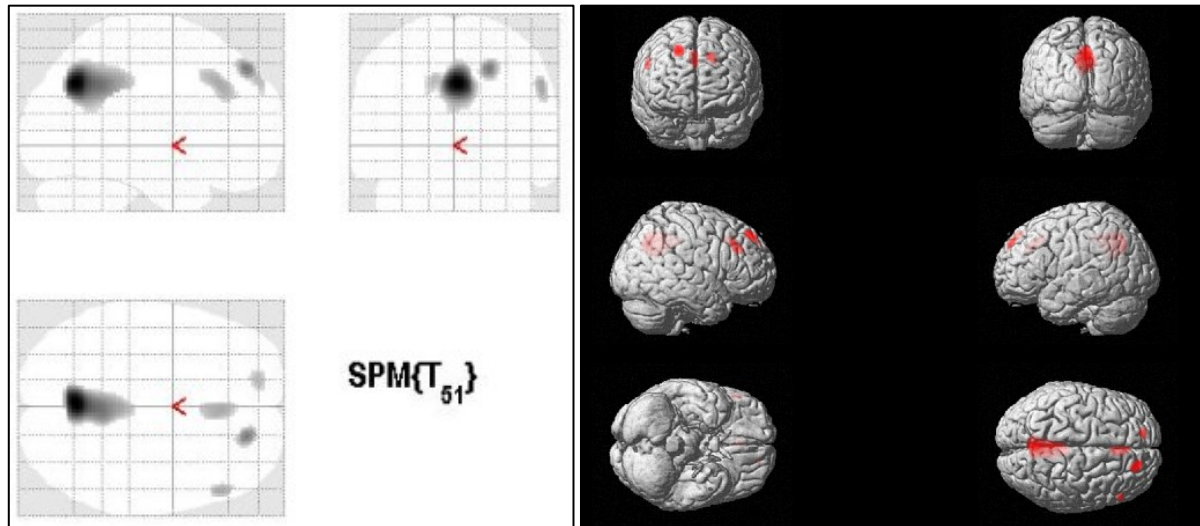


Abb. 25 a und 25 b: Vergleich der normalisierten und geglätteten ^{18}F -FDG-PET Aufnahmen von 19 unbeeinträchtigten Patienten und 34 Patienten mit LKB und leichter AD. Die Abbildungen stellen die Gebiete mit Hypometabolismus in der Gruppe der Patienten nach dem Vergleich dar. Der Grenzwert liegt bei 10 zusammenhängenden Voxels, auf die das Kriterium $p \leq 0.001$ zutrif. Die SPM(T) t-Test-Darstellungen sind als a) Glasgehirn und als b) 3D gerenderte Abbildung des Gehirns abgebildet.

a) Neurale Reserve bei Patienten mit LKB und leichter AD (prämorbid Intelligenz)

Beim Vergleich hinsichtlich des Proxies prämorbid Intelligenz für die neurale Reserve der **Patienten mit LKB und leichter AD (niedrige CR mehr Hypometabolismus/hohe CR weniger Hypometabolismus)** war Hypometabolismus in dem linken okzipitalen (Cuneus, Brodmann Areal 30; lingualer Gyrus), temporo-parietalen (Precuneus, Brodmann Areal 2; oberer temporaler Gyrus), frontalem und limbischem (Gyrus Cinguli, Brodmann Areal 24) Bereichen sowie sub-lobär (Lentiform nucleus, Putamen) zu beobachten. In der rechten Hemisphäre war der Hypometabolismus in dem limbischen (parahippokampaler Gyrus, Brodmann Areal 19), dem posterioren (Declive, Cerebellar Tonsil), sowie frontalem Bereichen zu erkennen (vgl. Tab. 22; Abb. 26 a und 26 b).

Tab. 22: Signifikante Korrelationen beim Vergleich der normalisierten 18F-FDG-PET Aufnahmen zwischen der Gruppe der Patienten mit LKB und leichter AD mit hoher CR (weniger Glukosemetabolismus) und der Patienten mit LKB und leichter AD mit niedriger CR (mehr Glukosemetabolismus) - Darstellung der möglichen neuronalen Reserve, Proxy der CR – prä-morbide Intelligenz.

Analyse	Lokalisation	Spitzenwert (peak level)							
		Peak z-Wert	Peak t-Wert	p uncorr.	Clusterausdehnung	Talairach-Koordinaten			Lokalisation
niedrige CR > hohe CR	L Occipital	4.47	5.35	0.000	1997	-18	-70	10	Cuneus, BA 30
		4.47	5.35	0.000		-20	-54	-2	Lingualer Gyrus
		4.27	5.04	0.000		-20	-68	-4	
	R Limbic	3.52	3.94	0.000	3385	28	-46	-6	Parahippokampaler Gyrus, BA 19
		3.48	3.89	0.000		26	-58	-6	Parahippokampaler Gyrus
	R Posterior	3.23	3.55	0.001		20	-70	18	Abhang (Declive)
	L Parietal	2.95	3.19	0.002	239	-2	-72	-50	Precuneus, BA 2
		2.81	3.02	0.003		0	-42	-50	
	L Temporal	2.83	3.05	0.002	187	-64	-22	8	Oberer Temporaler Gyrus
	R Frontal	2.58	2.75	0.005	15	26	-16	44	Sub-Gyral
	L Frontal	2.55	2.73	0.005	21	-18	-16	44	Sub-Gyral
	L Limbic	2.40	2.54	0.008		-10	-16	40	Gyrus Cinguli, BA 24
	L Sub-Lobar	2.54	2.70	0.006	36	-22	8	12	Lentiform nucleus, Putamen
R Posterior	2.50	2.65	0.006	33	22	-40	34	Cerebellar Tonsil	

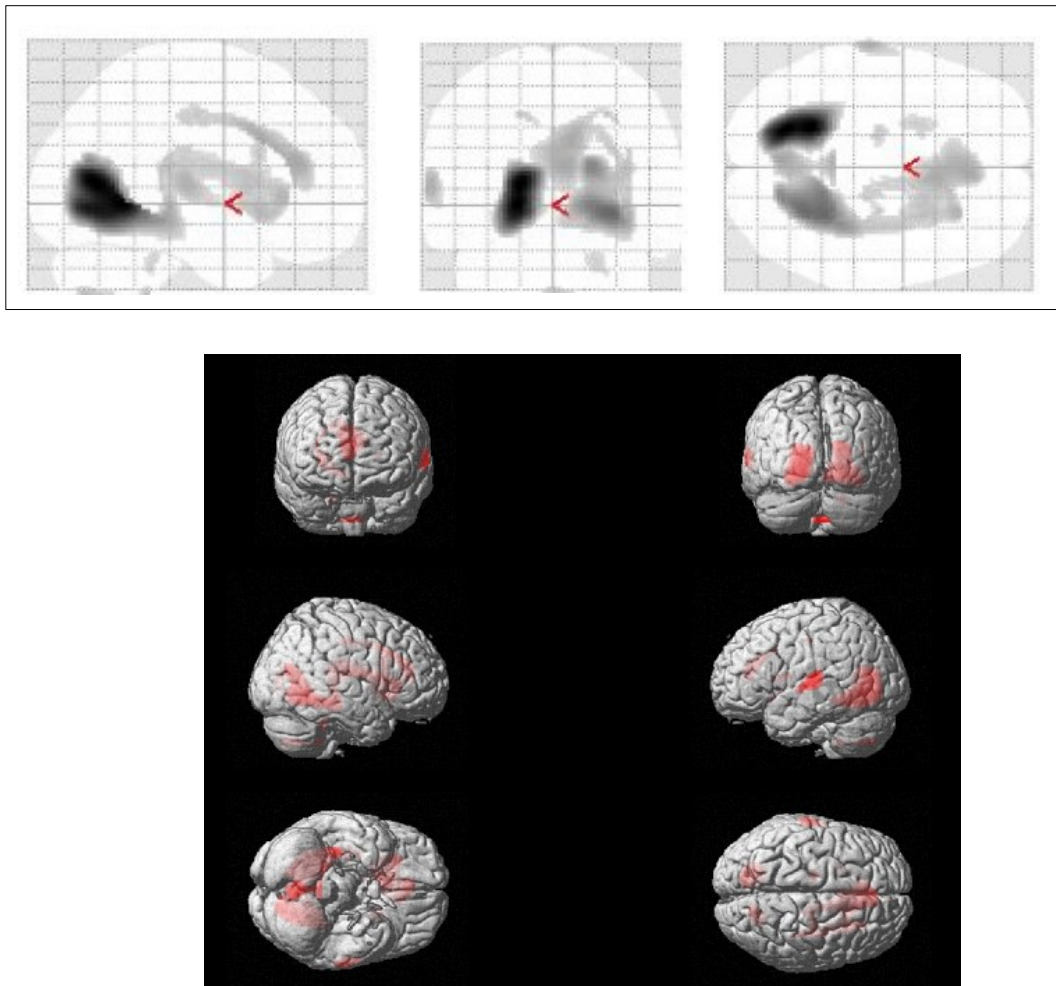


Abb. 26 a und 26 b: Vergleich der normalisierten und geglätteten ^{18}F -FDG-PET Aufnahmen von 34 Patienten mit LKB und leichter AD dichotomisiert in Gruppe der Patienten mit niedriger CR ($n = 22$; prämorbid Intelligenz: z-score $\leq 0,6$) und Patienten mit hoher CR ($n = 12$; prämorbid Intelligenz: z-score $> 0,6$). Die Abbildungen stellen die Gebiete mit Hypometabolismus in der Gruppe der Patienten mit hoher CR nach dem Vergleich und unter Anwendung der Kovariate MMSE dar. Der Grenzwert liegt bei 10 zusammenhängenden Voxel, auf die das Kriterium $p \leq 0.01$ zutrif. Die SPM(T) t-Test-Darstellungen sind als a) Glasgehirn und als b) 3D gerenderte Abbildung des Gehirns abgebildet.

b) Neuronale Kompensation bei LKB und leichter AD (prämorbid Intelligenz)
 $p < 0.001$

Wird die neuronale Kompensation, also Netzwerke, **welche Patienten mit LKB und leichter AD und hoher CR** (hoher präorbider Intelligenz) additiv verwenden, betrachtet, so wird Glukosehypometabolismus bei Patienten mit niedriger CR im Vergleich zu Patienten mit hoher CR bereits auf dem Signifikanzniveau $p < 0.001$ in dem links parietalen (oberer Parietallappen, GS, BA 7) und dem links posterioren Bereichen (Kleinhirntonsil) deutlich (vgl. Tab. 23.; Abb. 27 a und 27 b).

Tab. 23: Signifikante Korrelationen beim Vergleich der normalisierten 18F-FDG-PET Aufnahmen zwischen der Gruppe der Patienten mit LKB und leichter AD und hoher CR (mehr Glukosemetabolismus) und der Patienten mit LKB und leichter AD und niedriger CR (weniger Glukosemetabolismus) - Darstellung der möglichen neuronalen Kompensation, Proxy der CR – prämorbid Intelligenz – Signifikanzniveau $p \leq 0.001$.

Analyse	Lokalisation	Spitzenwert (peak level)							
		Peak z-Wert	Peak t-Wert	p uncorr.	Clusterausdehnung	Talairach-Koordinaten			Lokalisation
hohe CR > niedrige CR	L Parietal	4.11	4.79	0.000	842	-2	-66	56	Oberer Parietallappen, BA 7
	L Posterior	3.27	3.61	0.001	31	-30	-64	32	Kleinhirnton-sil

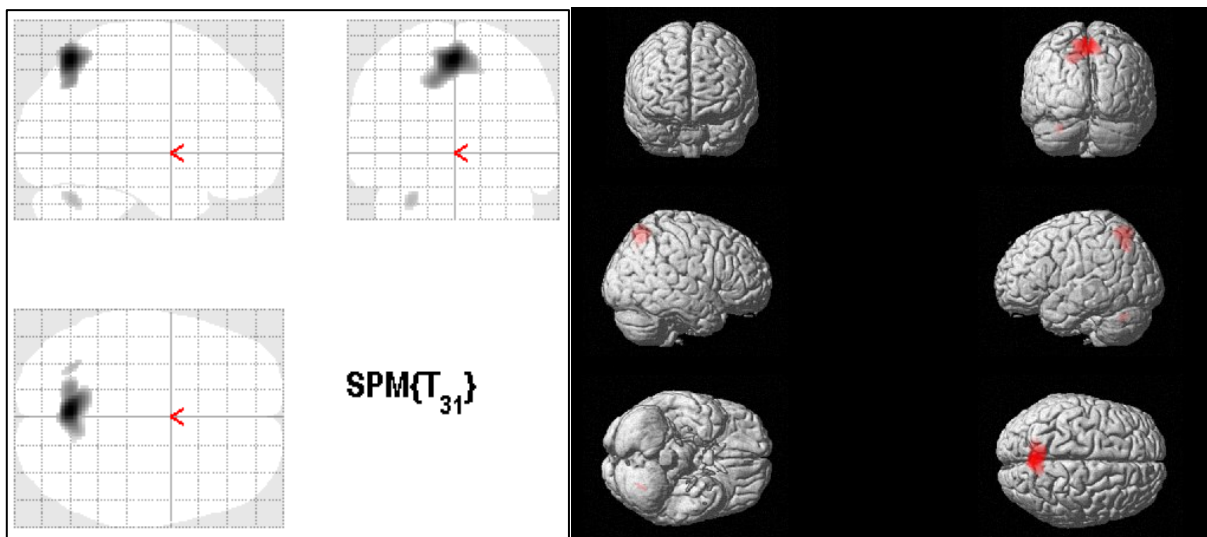


Abb. 27 a und 27 b: Vergleich der normalisierten und geglätteten 18F-FDG-PET Aufnahmen von 34 Patienten mit LKB und leichter AD dichotomisiert in die Gruppen der Patienten mit niedriger CR ($n = 22$; prämorbid Intelligenz: $z\text{-score} \leq 0,6$) und Patienten mit hoher CR ($n = 12$; prämorbid Intelligenz: $z\text{-score} > 0,6$). Die Abbildungen stellen die Gebiete mit Hypometabolismus in der Gruppe der Patienten mit hoher CR nach dem Vergleich und unter Anwendung der Kovariate MMSE dar. Der Grenzwert liegt bei 10 zusammenhängenden Voxel, auf die das Kriterium $p \leq 0.001$ zutrif. Die SPM(T) t-Test-Darstellungen sind als a) Glasgehirn und als b) 3D gerenderte Abbildung des Gehirns abgebildet.

c) **Neuronale Kompensation bei LKB und leichter AD (prämorbid Intelligenz) $p < 0.01$**

Der Glukosehypometabolismus bei Patienten mit niedriger CR auf dem Signifikanzniveau $p < 0.01$ schließt mehr vereinzelt Areale ein und ist vor allem in den Bereichen des linken (oberer Parietallappen, GS, BA 7; unterer Parietallappen, GS, BA 40) und des rechten Parietallappens (unterer Parietallappen, GS, BA 40); rechts frontal (mittlerer, oberer, medialer und unterer frontaler Gyri); links okzipital (Cuneus und linguale Gyrus) sowie links frontal (prezentraler und mittlerer frontaler Gyri) gut sichtbar (vgl. Tab. 24; Abb. 28 a und 28 b).

Tab. 24: *Signifikante Korrelationen beim Vergleich der normalisierten 18F-FDG-PET Aufnahmen zwischen der Gruppe der Patienten mit LKB und leichter AD und hoher CR (mehr Glukosemetabolismus) und der Patienten mit LKB und leichter AD und niedriger CR (weniger Glukosemetabolismus) - Darstellung der möglichen neuronalen Kompensation, Proxy der CR – prämorbid Intelligenz – Signifikanzniveau $p \leq 0.01$.*

	Lokalisation	Spitzenwert (peak level)							
		Peak z-Wert	Peak t-Wert	p uncorr.	Clusterausdehnung	Talairach-Koordinaten			Lokalisation
x	y					z			
hohe CR > niedrige CR	L Parietal	4.11	4.79	0.000	3278	-2	-66	56	Oberer Parietallappen, BA 7
	R Parietal	2.58	2.75	0.005		40	-54	48	Unterer Parietallappen, BA 40
	L Parietal	2.56	2.73	0.005		-40	-54	44	Unterer Parietallappen, BA 40
	L Posterior	3.27	3.61	0.001	396	-30	-64	-32	Kleinhirntonsil
	R Frontal	3.21	3.42	0.001	132	50	16	54	Mittlerer frontaler Gyrus, BA 6
	R Frontal	3.13	3.33	0.001	92	64	20	12	Unterer frontaler Gyrus, BA 45
	L Okzipital	3.05	3.31	0.001	144	0	-94	30	Cuneus, BA 19
	R Frontal	2.89	3.12	0.002	125	12	10	62	Oberer frontaler Gyrus

	Lokalisation	Spitzenwert (peak level)							
								Talairach-Koordinaten	
	L Frontal	2.71	2.90	0.003	23	34	-8	70	Prezentraler Gyrus, BA 6
	L Frontal	2.67	2.86	0.004	116	-10	10	62	Oberer frontaler Gyrus
		2.66	2.84	0.004		-16	16	70	Oberer frontaler Gyrus, BA 6
	R Posterior	2.66	2.85	0.004	125	32	-70	-36	Unterer halbmonförmiger Lappen
	R Frontal	2.43	2.57	0.008	45	18	54	-4	Medialer frontaler Gyrus
	L Okzipital	2.42	2.56	0.008	26	-2	-98	-12	Lingualer Gyrus, BA 18
	L Frontal	2.40	2.53	0.008	16	-32	42	-6	Mittlerer frontaler Gyrus

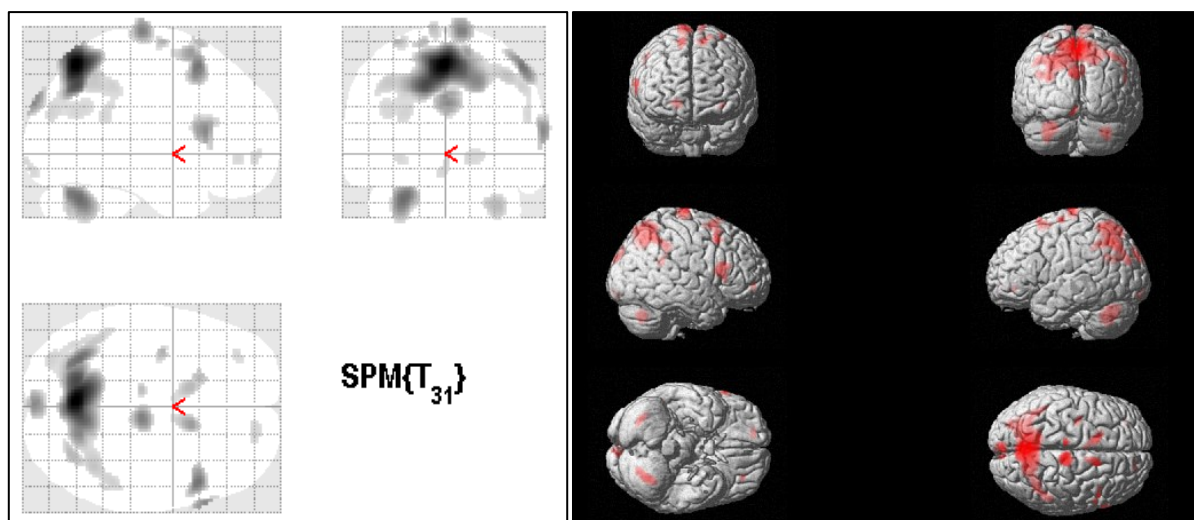


Abb. 28 a und 28 b: Vergleich der normalisierten und geglätteten ^{18}F -FDG-PET Aufnahmen von 34 Patienten mit LKB und leichter AD dichotomisiert in die Gruppen der Patienten mit niedriger CR ($n = 22$; prämorbid Intelligenz: z-score $\leq 0,6$) und Patienten mit hoher CR ($n = 12$; prämorbid Intelligenz: z-score $> 0,6$).

Die Abbildungen stellen die Gebiete mit Hypometabolismus in der Gruppe der Patienten mit niedriger CR nach dem Vergleich und unter Anwendung der Kovariate MMSE dar. Der Grenzwert liegt bei 10 zusammenhängenden Voxel, auf die das Kriterium $p \leq 0,01$ zutrifft. Die SPM(T) t-Test-Darstellungen sind als a) Glasgehirn und als b) 3D gerenderte Abbildung des Gehirns abgebildet.

8 Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, ein besseres Verständnis für die präventiven Möglichkeiten der CR sowie deren Bedeutung für den Krankheitsverlauf der AD zu entwickeln. Bisher erschienen zu diesem Thema vor allem experimentelle Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren und Metaanalysen, klinische Studien wurden selten vorgelegt. Diese sind unverzichtbar, da eine Theorie ihre klinisch-psychopathologische Relevanz *in praxi* beweisen muss, um klinische Bedeutung beanspruchen zu können.

Die diagnostischen Möglichkeiten für die zuverlässige Erfassung der LKB sowie der AD sind vielfältig, dabei zählen die neuropsychologische Testuntersuchung sowie die funktionelle Bildgebung mit der PET zu den genauesten und den weniger invasiven Methoden. Da zu den beiden wichtigen Komponenten der CR aktive (CR) und passive (Hirnreserve) Bestandteile gehören und vor allem das Zusammenspiel der beiden bedeutend ist, wurden beide Untersuchungen in diese Arbeit integriert. Für die Analyse der CR wurden die Bildungs- und Berufsindikatoren, der Indikator der prämorbid Intelligenz, die neuropsychologische Leistung der Patienten in unterschiedlichen Domänen sowie die PET-Aufnahmen des Gehirns im Ruhezustand bei Patienten mit unterschiedlichen Diagnosen berücksichtigt. Auch das Konzept der LKB und ihrer Subtypen sowie die Prognose des Verlaufs dieser Erkrankung wurden erforscht. Zusammenfassend konnte bereits in der neuropsychologischen Studie ein protektiver Effekt der Bildung festgehalten werden. In der PET-Studie waren sowohl der Bildungseffekt als auch die berufliche Komplexität und die prämorbid Intelligenz bei Patienten mit LKB und auch bei Patienten mit AD relevant. Die Möglichkeit der kompensatorischen Wirkung der exekutiven Funktionen wurde bereits in der neuropsychologischen Studie deutlich. In der PET-Studie wurde diese Annahme mit der verstärkten Hirnatrophie und den Mechanismen der Dedifferenzierung bei den höher gebildeten Patienten belegt. Die Ausgangslage sowie die Ergebnisse dieser zwei Studien werden im Folgenden diskutiert. Aufgrund unterschiedlicher Methoden beider Studien, ist die Diskussion den einzelnen Fragestellungen nach gegliedert.

Fragestellung 1: Erfassung der neuralen Reserve und der neuronalen Kompensation unter Einbeziehung neuropsychologischer Leistungen

Im Rahmen der neuropsychologischen Studie wurde vor allem auf das Konzept der LKB eingegangen. Da die neuropsychologischen Charakteristika von kognitiv unbeeinträchtigten Älteren, Patienten mit LKB und Patienten mit AD aus anderen Studien bereits bekannt sind (Dos Santos et al., 2010) und die LKB oft nur ein Übergangsstadium zur manifesten Demenz bildet, wurde untersucht, ob die neuropsychologischen Defizite bei einzelnen LKB-Subtypen

von der CR beeinflusst werden können. Hierfür wurden aus den 485 Patienten, die sich von 2003 bis 2013 in der Gedächtnisambulanz vorgestellt haben, die 288 Patienten mit der Diagnose einer LKB zusammengefasst. Diese wurden den vier LKB-Subtypen nach Winblad (2004) zugeordnet. Andere demenziellen Erkrankungen bildeten dabei ein Ausschlusskriterium. Damit entstand eine große Stichprobe auch im Vergleich zu anderen Untersuchungen (Alladi, Arnold, Mitchell, Nestor, & Hodges, 2006; Han et al., 2012; Tabert et al., 2006). Patienten mit amnestischer Form der LKB und Beeinträchtigungen nur in Gedächtnisbereichen (*aMCI* / $n = 49$) oder Beeinträchtigungen in Gedächtnisbereichen sowie anderen Domänen (*aMCI plus* / $n = 222$) bildeten dabei die überwiegende Mehrzahl der Studienteilnehmer. Um die Anzahl der neuropsychologischen Variablen aus der gesamten Testbatterie zu reduzieren, wurde eine Faktorenanalyse durchgeführt. Die CR wurde mit Hilfe der Proxies Beruf und Bildung erfasst. Dabei wurde die *Hypothese* aufgestellt, dass *CR eine entscheidende Rolle für den aMCI Subtyp spielt und dass die exekutiven Funktionen, welche bei diesem Subtyp erhalten sind, für die Kompensation entscheidend sein können.*

Diese Hypothese konnte mit Hilfe statistischer Methoden bestätigt werden. Die Faktorenanalyse identifizierte fünf Faktoren. Deklarative Gedächtnisfunktionen bildeten die ersten beiden Faktoren („Merkfähigkeit des einfachen verbalen Materials“ und „logisches Gedächtnis“), ihnen folgten die Faktoren „(exekutive Funktionen) kognitive Flexibilität“, „Sprache“ und „Apraxie und figurale Merkfähigkeit“. Während die Patienten mit dem reinen *aMCI* Subtyp keine Defizite der exekutiven Funktionen zeigten, wiesen 82% der Patienten mit dem *aMCI plus* Subtyp entsprechende Defizite der exekutiven Funktionen auf.

Ebenfalls gab es signifikante Unterschiede zwischen den Patienten mit den beiden amnestischen LKB Formen in Hinblick auf ihre demografischen Daten und die CR. Trotz der gleichen klinischen Diagnose waren Patienten mit *aMCI* signifikant älter, hatten signifikant bessere Werte im MMSE und auch signifikant mehr Bildungsjahre. Aus klinischer Sicht wiegen diese Unterschiede umso schwerer, da davon auszugehen ist, dass kognitive Einschränkungen im Alterungsprozess zunehmen. Patienten mit LKB haben aufgrund der eingetretenen neurodegenerativen Veränderungen bereits Defizite, welche sie mit anderen Ressourcen kompensieren. Durch das Fortschreiten der Erkrankung und den zunehmenden altersassoziierten Veränderungen gelingt dies immer schwerer und die kognitive Leistungsfähigkeit verändert sich erwartungsgemäß zum Negativen. Deshalb sind bei Patienten mit LKB typischerweise schon wenige Jahre nach Diagnosestellung Verschlechterungen zu erwarten. Das Ergebnis der vorliegenden neuropsychologischen Studie wirft in Hinblick auf diese Tendenz Fragen auf, denn hier ergab der Vergleich zwischen den *aMCI* und *aMCI plus* Subtypen ein vollkommen anderes Ergebnis. Die Patienten mit dem *aMCI* Subtyp waren weniger kognitiv beeinträchtigt und gleichzeitig älter als die Patienten mit dem *aMCI plus* Subtyp; ein Befund der am ehe-

sten ihrer höheren CR zuzuschreiben ist. Unterschiede im Hinblick auf den Beruf waren hingegen nicht signifikant. Der Verlauf der Erkrankung auch hinsichtlich der Konversion zur manifesten Demenz war für beide amnestische Subtypen ähnlich; die Unterschiede waren nicht signifikant. Allerdings war ein Trend zu einem höheren Konversionsrisiko bei *aMCI plus* Patienten im Vergleich zu den reinen *aMCI* Patienten zu verzeichnen.

Wie bereits bei Andrejeva et al. (2016) diskutiert, wurden ähnliche Ergebnisse auch in vorhergehenden Studien anderer Arbeitsgruppen belegt. So kamen Yang et al. (2013) zu vergleichbaren Ergebnissen in ihrer post mortem Studie. 440 Probanden aus einer multizentrischen Studie (über 40 unterschiedliche religiöse Orden) wurden ein Jahr vor ihrem Tod einer neuropsychologischen Testung unterzogen. Zusätzlich waren 356 Studienteilnehmer bereits schon 5 Jahre zuvor mit derselben Testung geprüft worden. Patienten, die die Testung ein Jahr vor ihrem Tod noch ausführen konnten, hatten mehr Bildungsjahre und konnten deshalb ihre kognitiven Defizite über einen längeren Zeitraum kompensieren. Für Patienten mit weniger Bildungsjahren war die Testung schon fünf Jahre vor ihrem Tod nicht mehr durchführbar.

Auch die Häufigkeit der Patienten mit amnestischen LKB-Subtypen im Vergleich zu nicht-amnestischen LKB-Subtypen war in der vorliegenden neuropsychologischen Studie von Bedeutung. Mit dem *aMCI plus* Subtyp als dem häufigsten (222 von 228 Patienten) und dem *aMCI* als dem zweithäufigsten (49 von 228 Patienten) Subtyp, bildeten die Patienten mit amnestischen LKB-Subtypen die überwiegende Mehrzahl der Studienteilnehmer. Die nicht amnestischen LKB Formen waren hingegen selten; die betreffenden 17 Patienten wurden aufgrund ihrer geringen Anzahl in den späteren Analysen nicht mehr berücksichtigt. Eine ähnliche Verteilung der Subtypen wurde auch von Alladi et al. (2006) beschrieben, indem nur 25 der 90 Patienten ihrer Studie mit der LKB-Diagnose einen rein amnestischen Subtyp aufwiesen und noch weniger Patienten ($n = 12$) nicht amnestische Subtypen zeigten. Eine Studie mit 128 LKB-Patienten von Tabert et al. (2006) ergab eine ähnliche Verteilung mit 21 Patienten vom *aMCI* Subtyp aber einer vierfachen Zahl von Patienten mit dem *aMCI plus* Subtyp ($n = 87$). Lediglich 20 der 128 Patienten zeigten ausschließlich nicht-amnestische Defizite.

Aufgrund des in dieser Studie entstandenen Trends zur Konversion von Patienten mit dem *aMCI plus* Subtyp, kann (wie bei Andrejeva et al. (2016) diskutiert) vermutet werden, dass dieser Subtyp einem höheren Konversionsrisiko unterliegt. Die Patienten beider amnestischen Subtypen wiesen hinsichtlich ihrer Konversionsrate nur einen geringen Unterschied ($\chi = 0.148$) auf. Ähnliche Ergebnisse zeigten bereits zuvor entstandene Studien (Bozoki et al., 2001; Palmer et al., 2008; Rasquin et al., 2005; Tabert et al., 2006). Auch in der Metaanalyse von Mitchell and Shiri-Feshki (2009), die die jährlichen Konversionsraten der unterschiedlichen LKB-Subtypen anhand 41 eingeschlossener Studien berechneten, waren die

Ergebnisse vergleichbar. Die rein amnestischen Patienten wiesen in neun Studien eine Konversionsrate von 11,7 % auf, die Patienten mit dem *aMCI plus* Subtyp 12,2 % in acht Studien. Allerdings gibt es auch Studien, wie bei Andrejeva et al. (2016) aufgeführt, in welchen der reine *aMCI* LKB-Subtyp eine höhere Tendenz zur Konversion als der *aMCI plus* Subtyp zeigt (Maioli et al., 2007; Ravaglia et al., 2006). Dies kann mit der Wahl der unterschiedlichen Testmethoden sowie der unzureichenden Stabilität der LKB-Subtypen im Verlauf begründet werden (Busse, Hensel, Gühne, Angermeyer, & Riedel-Heller, 2006; Schönknecht et al., 2005).

Nach den Ergebnissen der Faktorenanalyse luden die neuropsychologischen Defizite der Patienten mit LKB auf fünf Faktoren: „Merkfähigkeit des einfachen verbalen Materials“, „logisches Gedächtnis“, „kognitive Flexibilität“, „Sprache“ und „Apraxie und figurale Merkfähigkeit“. Die Veränderungen im deklarativen Gedächtnis ist eines der ersten Kennzeichen des stattfindenden krankheitsbedingten Verlaufs bei der LKB und AD (Barth et al., 2005; Dos Santos et al., 2010). In unserer Studie zeigten 84,7 % der Patienten mit LKB und 100 % der Patienten mit AD Defizite bei dem Faktor der „Merkfähigkeit des einfachen verbalen Materials“, bei dem Faktor des „logischen Gedächtnisses“ waren es 81,5 % und 100% für das jeweilige Krankheitsbild. Diese Defizite korrespondieren mit den neurodegenerativen Veränderungen im Hippokampus und dem medialen Temporallappen bei LKB und beginnender AD, die schon frühe Krankheitsphasen charakterisieren (Pantel et al., 1996), wie auch bei Schröder & Pantel (2011) zitiert.

Beeinträchtigungen der exekutiven Funktionen entstehen häufig bereits im Stadium der LKB (P. Chen et al., 2001; Perry & Hodges, 1999) und erhalten durch die Kombination mit den Defiziten in der verzögerten Merkfähigkeit prognostische Bedeutung für den weiteren Krankheitsverlauf (M. S. Albert, 1996). Ähnliche Zusammenhänge wurden mit den Ergebnissen der neuropsychologischen Studie in dieser Arbeit beschrieben. 64,5 % der Patienten mit LKB und 100 % der Patienten mit AD waren in der Ausführung des TMT A (46,5 % und 60,61 %) oder des TMT B (61,81 % und 81,82 %) eingeschränkt. Defizite der sprachlichen Domänen waren etwas weniger verbreitet, betrafen aber immerhin 48,4 % der Patienten mit LKB und 100 % der Patienten mit AD. In Kombination mit einer eingeschränkten verbalen Flüssigkeit sind Defizite im TMT B als ein präklinisches Zeichen der AD diskutiert worden (Grober et al., 2008; Saxton et al., 2004). Vergleichbare Ergebnisse, welche den prädiktiven Wert der Defizite in den frontalen „nicht mnestischen“ Funktionen unterstützen, lieferten auch zwei zuvor erschienene Metaanalysen (Bäckman, Jones, Berger, Jonsson Laukka, & Small, 2005; Tierney, Yao, Kiss, & McDowell, 2005). Höhere Konversionsraten (84,2%) wurden weiterhin im Zusammenhang mit einer beeinträchtigten kognitiven Flexibilität und Defiziten in der In-

formationsverarbeitungs geschwindigkeit unter anderem von Tatsuoka et al. (2013) anhand der Daten aus der Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) berichtet.

Studien an gesunden Älteren zeigten, dass bessere Ergebnisse der kognitiven Flexibilität mit einer höheren CR einhergehen (Meguro et al., 2001; Roldán-Tapia, Garcia, Cánovas, & León, 2012). Diese Studien belegen die zuvor geäußerte Hypothese, dass eine höhere CR zu besseren Ergebnissen im Bereich der exekutiven Funktionen führt. Die Patienten mit dem *aMCI* Subtyp konnten in der vorliegenden neuropsychologischen Studie vermutlich aufgrund ihrer höheren CR ihre kognitiven Defizite länger kompensieren. Diese Hypothese wurde von der Studie von Damian et al. (Damian et al., 2013) untermauert. In der erwähnten Studie zeigten die Patienten mit dem *aMCI* Subtyp eine Tendenz dazu, mehr Bildungsjahre zu haben, als die Patienten mit dem *aMCI plus* Subtyp.

Die Patienten mit dem reinen *aMCI* Subtyp zeigten ein ähnliches Konversionsrisiko wie die Patienten mit dem *aMCI plus* Subtyp. Allerdings erzielten letztere in ihrer neuropsychologischen Testung signifikant schlechtere Leistungen. An dieser Stelle muss dennoch erwähnt werden, dass Patienten mit dem *aMCI* Subtyp signifikant älter waren als die Patienten mit dem *aMCI plus* Subtyp. Das Alter zählt zu den wichtigsten Risikofaktoren und verändert auch die exekutiven Funktionen (Lindenberger & Schaefer, 2008; Schaie, 1996). Diese Auswirkung war bei den Patienten mit dem *aMCI* Subtyp in dieser Studie nicht oder nur bedingt wirksam.

Zu den Einschränkungen der vorliegenden neuropsychologischen Studie gehören die unregelmäßigen Zeitabstände zwischen den Wiedervorstellungen der Patienten in der Gedächtnisambulanz sowie die verhältnismäßig geringe Anzahl der Patienten mit nicht amnestischen LKB-Subtypen für den Vergleich. Routinemäßig wird den Patienten immer angeboten, sich nach einem Jahr erneut in unserer Gedächtnisambulanz vorzustellen, damit sie im Verlauf ihrer Krankheit umfassend betreut werden können. Dieser Ablauf kann bis in das schwere Stadium der AD eingehalten werden. Allerdings ist dies nicht für alle Patienten umsetzbar. Schwierigkeiten entstehen schon durch äußere Umstände wie die mangelnde Verfügbarkeit von Transportmitteln, oder daraus, dass Patienten, die eine Verschlechterung wahrnehmen, objektive Schwierigkeiten haben, sich erneut vorzustellen. Unabhängig davon konnte mit mehr als 50 % ein erheblicher Anteil der Patienten in einer Verlaufsuntersuchung nachuntersucht werden.

Ausgehend von der bisherigen Studienlage wurden in dieser Studie ebenfalls Daten zu dem Beruf der Patienten erhoben. Die berufliche Position der Patienten wurde nach DEGS1-Index eingeschätzt. Wie bereits im Kapitel 4.2.1.2 berichtet und bei Andrejeva et al. (2016) erwähnt, wurde das Erfassungsinstrument von Lampert et al. (2013) in Deutschland entwickelt

und diene primär der Einschätzung vom SES. Die berufliche Komplexität wurde nicht gezielt berücksichtigt. Es ist jedoch vor allem die berufliche Komplexität mit den unterschiedlichen Anforderungsprofilen im Beruf, die exekutive Funktionen fordern wie fördern und so das Risiko einer Demenzentwicklung vermindern (Smart et al., 2014; Then et al., 2015). Vermutlich ist das der Grund, weshalb für dieses Proxy der CR keine signifikanten Unterschiede zwischen den LKB-Subtypen ermittelt werden konnten. Auch nach Dichotomisierung der Patientengruppe anhand der beruflichen Position in Subgruppen mit niedriger bzw. gehobener beruflichen Position, konnten nur diskrete, nicht-signifikante Unterschiede zwischen den LKB-Subtypen beobachtet werden.

Fragestellung 2: Erfassung der neuralen Reserve und der neuronalen Kompensation unter Einbeziehung von PET

Die PET-Studie beinhaltete die Analyse der 18F-FDG PET Aufnahmen der Patienten mit LKB, leichter AD und kognitiv unbeeinträchtigter Patienten in Bezug auf ihre CR. Hierfür wurde zuerst die jeweilige Diagnosegruppe mit den kognitiv unbeeinträchtigten Patienten verglichen. Durch diesen Vergleich wurden Zonen ermittelt, die bei LKB oder beginnender AD eine schlechtere Glukoseaufnahme zeigen. Da Veränderungen in Arealen ermittelt werden sollten, die durch die CR kompensiert werden können, war dieser Vergleich notwendig, um die im Laufe der Krankheit von der Neurodegeneration betroffenen Regionen zu ermitteln.

Die Proxies der CR - Bildung, berufliche Komplexität sowie prämorbid Intelligenz - mit Hilfe welcher die Diagnosegruppen in Subgruppen mit niedriger und hoher CR dichotomisiert werden konnten, wurden aufgrund der bisherigen Studienlage identifiziert.

Die einschlägigen FDG-PET Studien finden sich in der Tabelle zusammengefasst (vgl. Tab. 25).

Tab. 25: Zusammenfassung der einschlägigen Vorstudien anderer Arbeitsgruppen zu den Proxies der CR Bildung, Beruf und prämorbid Intelligenz

Referenz	Proxies	N	Diagnosen	Statistische Methode	Regionen
Alexander et al., (1997)	Prämorbid Intelligenz	46	AD	Multiple lineare Regressionsanalyse	Präfrontale und prämotorische Regionen, linker oberer parietaler Assoziationskortex, WRAT zusammen mit anteriorem Cingulum und dem parazentralen Grau + rechte orbitofrontale Region und linke Thalamusregion
Pernecky et al., (2006)	Bildung	109	93 – leichte AD, 16 – gesunde Kontrollen (zusammen)	Lineare Regressionsanalyse, Bildung – unabhängige und Glukoseumsatz abhängige Variable – inverse Assoziationen	Posteriorer temporo-okzipitaler Assoziationskortex und linker Precuneus
Kemppainen et al., (2008)	Bildung	25	leichte AD, Amyloid-Uptake	Voxel-basierte stat. Methode & ROI-Analyse	Regionen im temporo-parietalen Kortex
Garibotto et al., (2008)	Bildung, Beruf	458	242 – prodromale AD 72 – LKB amnestischer Subtyp 144 – gesunde Kontrollen (Gruppen wurden nach Diagnosen getrennt verglichen + mit Gesunden)	Multiple lineare Regressionsanalyse, Korrelation von Bildung und Beruf mit Glukoseumsatz	Posteriorer temporoparietaler Kortex und Precuneus bei Patienten mit AD und Patienten mit LKB, die zur Demenz konvertierten; keine signifikanten Korrelationen bei Patienten mit LKB, die nicht konvertierten und kognitiv unbeeinträchtigten Probanden
Garibotto et al., (2012)	Bildung, Beruf	51	Frühe klinisch wahrscheinliche AD, ApoE	Multiple lineare Regressionsanalyse	Posteriorer zingulärer Kortex und Precuneus
Ewers et al., (2013)	Bildung	52	Präklinische AD	Voxel-basiert, Regressionsanalyse – ROI und globaler Glucoseumsatz	Temporoparietale und ventrale präfrontale Regionen

Note: WRAT = Wide Range Achievement Test, ROI = regions of interest, ApoE – Apolipoprotein E; rot markiert sind die Zeilen, die nachfolgend in Bezug auf die vorliegende Arbeit ausdiskutiert werden

Alexander et al. (1997) hat als Erster versucht, den Einfluss der CR in einer FDG-PET Studie zu erfassen und weiter die prämorbid Intelligenz invers mit dem Glukosemetabolismus zu korrelieren. Die prämorbid Intelligenz wurde dabei auf zweierlei Weise (in Form eines Index aus Bildung, Beruf sowie Geschlecht und Alter bzw. in Form des Scores aus dem Wortschatztest (Wide Range Achievement Test/WRAT) erhoben, die statistische Analyse wurde mit Hilfe von der multiplen Regressionsanalyse durchgeführt. Nachdem für die demografischen Daten und den Schweregrad der Demenz korrigiert wurde, waren die Schätzwerte der prämorbid Intelligenz unabhängig von der Art ihrer Erfassung mit dem Glukosemetabolismus in den präfrontalen und den prämotorischen Regionen sowie dem linken oberen parietalen Assoziationskortex invers korreliert. Die prämorbid Intelligenz aus dem Wortschatztest korrelierte jedoch noch zusätzlich invers mit Veränderungen im anterioren Cingulum und im parazentralen Grau beidseits sowie in orbitofrontalen Arealen rechts und in der linken Thalamusregion. Daraus ergab sich erstens, dass die prämorbid Intelligenz in der Bildgebung neben der Bildung ein geeigneter Indikator für die CR sein kann (die Patienten mit der höheren prämorbid Intelligenz konnten Veränderungen in diversen Regionen kompensieren). Zweitens konnte festgestellt werden, dass auch der Wortschatztest die prämorbid Intelligenz im Vergleich zum ermittelten Indexwert präziser erfasst. Dies hängt damit zusammen, dass der andere Schätzwert zu viele Faktoren beinhaltet (d.h. Bildung + Beruf + Geschlecht + Alter). Ebenfalls konnte in dieser Studie festgestellt werden, dass vor allem der frontale Assoziationskortex für die prämorbid Intelligenz von Bedeutung ist, da dieser auch dann einen signifikanten Zusammenhang mit dem WRAT-Wert ergab, nachdem für den linksparietalen Metabolismus kontrolliert wurde. Die Autoren belegen in ihrer Diskussion mit weiteren Studien die Hypothese, dass die beschriebenen Regionen dann mit exekutiven Fähigkeiten assoziiert sind, wenn höhere Aufmerksamkeitsleistung gefordert ist. Leider beschränkte sich diese Studie auf Patienten mit AD, auf die Untersuchung einer Kontrollgruppe wurde verzichtet. Die Frage, inwieweit die genannten Regionen bereits krankheitsbedingt neurodegenerativ verändert waren, konnte deshalb nicht beantwortet werden. Zudem wären bei der Durchführung des Vergleichs mit Patienten mit LKB wahrscheinlich zusätzliche Hirnareale signifikant mit der prämorbid Intelligenz assoziiert gewesen. Diese Annahme beruht darauf, dass bei Patienten mit LKB noch mehr Ressourcen zur Kompensation vorhanden sind, da verglichen mit AD die Neurodegeneration noch nicht weiter fortgeschritten ist.

Eine ähnliche Analyse zum Zusammenhang von Glukosemetabolismus und CR (durch das Proxy Bildung operationalisiert), wurde in 2006 an einer größeren Stichprobe (N = 109) von Perneczky et al. (2006) durchgeführt. Diese beinhaltete nun auch eine kognitiv unbeeinträchtigte Kontrollgruppe für die Identifizierung krankheitsbedingter neurodegenerativer Veränderungen. Die Einschätzung des Schweregrades wurde unter anderem mit Hilfe der CERAD-NP Testbatterie vorgenommen. In der Patientengruppe mit AD wurde die Bildung als unab-

hängige Variable mit dem für die kognitiven Defizite und die demografischen Charakteristika adjustierten Glukoseumsatz in einer voxelbasierten linearen Regressionsanalyse korreliert. Die demografischen Daten der Patienten aus den beiden Substichproben waren vergleichbar. Signifikante Zusammenhänge wären nur in Regionen, die von der AD geschädigt sein könnten, zu erwarten. Die Ergebnisse zeigten allerdings auch einen extensiven Hypometabolismus in der linken Hemisphäre – vor allem im mittleren okzipitalen Gyrus, dem oberen temporalen Gyrus und dem Precuneus. In der Vergleichsgruppe der kognitiv unbeeinträchtigten Probanden ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen dem Glukoseumsatz und der Bildung. Sowohl der temporo-okzipitale Assoziationskortex als auch der Precuneus, die bei Patienten mit AD mit einer höheren Bildung beeinträchtigt waren, sind Regionen, die für die Integration mehrerer Modalitäten bei unterschiedlichen Aufgaben eine zentrale Rolle spielen. Umso mehr kommt in dieser Studie die protektive Wirkung der Bildung bei leichter AD zum Ausdruck.

In der Studie von Kempainen et al. (2008) wurden bei 25 Patienten mit leichter AD die Unterschiede, die sich durch die Bildung ergeben, in Form der Glukoseaufnahme und der Amyloidpathologie erfasst. Der Vergleich, welcher zwei t-Test Vergleiche sowie die Differenz im gesamten Gehirn beinhaltete, wurde voxelbasiert durchgeführt, zusätzlich wurde die Analyse bestimmter ROIs als statistische Methode angewendet. In der Studie zeigten Patienten, die mehr Bildungsjahre hatten, mehr A β -Ablagerungen im ventrolateralen frontalen Kortex und einen geringeren Glukosemetabolismus im temporalen und parietalen Kortex als die Patienten mit weniger Bildungsjahren. Trotz dieser zerebralen Unterschiede erreichten die höher gebildeten Patienten in den neuropsychologischen Tests signifikant bessere Ergebnisse. Die Autoren vermuten, dass die kompensatorische Funktion der Bildung bei AD darin besteht, dass die höher gebildeten Patienten nicht auf die basale oder Standardaktivierung zurückgreifen müssen, sondern eine spezifischere – und damit für sie effektivere - kognitive Aktivierung verwenden. Auch wird aufgrund der Ergebnisse die Aussage gemacht, dass die Amyloidpathologie nicht immer mit dem Glukosehypometabolismus einhergeht und dass der Grund der Reduktion des Glukosemetabolismus eher in der Bildung der Neurofibrillenbündel liegen kann. Trotz der eindeutigen Ergebnisse wird die Studie durch eine Reihe methodischer Fragen, so die relativ kleine Stichprobe oder der Verzicht auf eine Kontrollgruppe, eingeschränkt.

Die Studie von Garibotto et al. (2008) wurde an einer großen Stichprobe aus 242 Patienten mit prodromaler AD, 72 Patienten mit LKB vom amnestischen Subtyp sowie 144 gesunde Kontrollprobanden durchgeführt. Die Studie sah zwei Messzeitpunkte vor; im Verlauf von 14,3 Monaten waren von 72 Patienten mit LKB, 21 Patienten zur AD konvertiert. An Proxies wurden sowohl die Bildung als auch der Beruf erhoben. In dieser FDG-PET Studie wurden

erstmalig sowohl gesunde Kontrollprobanden und Patienten mit AD als auch gesunde Kontrollprobanden und Patienten mit LKB verglichen. Anhand des Vergleiches der kognitiv unbeeinträchtigten Probanden mit den Patientengruppen wurde ersichtlich, dass Areale, die krankheitsbedingt betroffen sind, topographisch anders liegen, als die Areale, die an der Kompensation durch die CR beteiligt sind. Dies konnte noch vor der multiplen Regression erkannt und später bei der Analyse berücksichtigt werden.

Bereits beim Auswerten der deskriptiven Daten wurde die proportionale Zunahme des Erkrankungsstadiums mit dem Rückgang der Bildungsjahre und der beruflichen Stellung erkennbar. Den Trend von den gesunden unbeeinträchtigten, den Patienten mit LKB, die nicht konvertiert sind, den Patienten mit LKB, die konvertiert sind sowie den Patienten mit AD zu weniger Bildungsjahren und einer niedrigeren beruflichen Position konnte bereits hier erkannt werden. Bei der statistischen Analyse der PET konnte bei Patienten mit LKB, die im Verlauf zur AD konvertierten, ein ähnliches Muster wie bei Patienten mit prodromaler AD erkannt werden. Sowohl die Bildung als auch die berufliche Komplexität korrelierten in beiden Stichproben invers mit dem Glukosemetabolismus. Bei Patienten mit LKB, die zur AD konvertierten, war der Hypometabolismus im Zusammenhang mit höherer Bildung rechts temporal und im Precuneus; bei Patienten mit prodromaler AD waren es die rechten temporo-parietalen Areale sowie der Precuneus zu beobachten. Wurde die CR über den Beruf statt über die Bildung definiert, wurden ausgedehntere Areale identifiziert, die bei Patienten mit LKB das posteriore Cingulum, den linken temporo-parietalen Kortex sowie den linken Parietallappen; bei Patienten mit AD bilateral die temporalen und parietalen Kortizes umfassten.

Anhand dieser Studie ist die kompensatorische Wirkung der CR sowohl für die Bildung als auch für den Beruf gut nachvollziehbar. Die Ergebnisse belegen die Hypothese einer größeren Kompensation mit Integration von mehr Netzwerken aufgrund einer höheren beruflichen Position im Vergleich zur Bildung. Eine deutlich verringerte Glukoseaufnahme bei Patienten mit AD im Vergleich selbst zu den später von der LKB zur AD konvertierten Patienten lässt sich erkennen. Allerdings entstand die Stichprobe aus dem NEST-DD Projekt - einer multi-zentrischen, internationalen Studie - so dass die Bildungsjahre zwischen Patienten aus den beteiligten Ländern nur bedingt verglichen werden konnten. Auch war das MCI-Konzept zu Beginn dieses Projekts noch nicht vollständig ausgearbeitet, so, dass aufgrund des Vergleiches der gesunden Kontrollprobanden mit Patienten mit LKB eine begründete Vermutung entsteht, dass die Patienten mit LKB kränker waren, als normalerweise von den klinischen Daten her bei diesen Patienten zu erwarten ist.

In 2012 hat Garibotto mit ihrer Arbeitsgruppe eine weitere Studie vorgelegt, in welcher sie mögliche Effekte der CR auch im Hinblick auf Apolipoprotein E (ApoE)- $\epsilon 4$ Polymorphismus untersuchte. Die Studie beinhaltete 51 Patienten mit einer klinisch wahrscheinlichen AD mit

frühem Beginn. Es ergab sich zwar eine inverse Korrelation der Bildung und der beruflichen Position mit dem Glukosemetabolismus im posterioren zingulären Kortex und Precuneus, allerdings war sie sowohl bei ApoE- ϵ 4Allel Trägern als auch bei den ApoE- ϵ 4Allel Nichtträgern vorhanden, so dass die Studie einen zusätzlichen guten Beleg für das Konzept der CR bildet, die bei AD unabhängig von der genetischen Komponente kompensatorisch wirken kann.

In der Studie von Ewers et al. (2013) wurde mit klinischen Daten von 52 Probanden gearbeitet, die im Rahmen der North American multicenter Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI; www.loni.ucla.edu/ADNI) von der Alzheimer's Association rekrutiert wurden. Die Bildung wurde hier mit dem A β -Status der Probanden in Verbindung gesetzt und die Patienten mit präklinischer AD wurden auf ihren Glukosemetabolismus in den temporoparietalen Regionen untersucht. Bei Patienten, die bereits A β -Ablagerungen hatten, wurde ein Zusammenhang der höheren Bildung mit dem niedrigeren Glukoseuptake in den temporoparietalen und ventralen präfrontalen Regionen deutlich. Bei der Kontrollgruppe konnte kein Zusammenhang vom Glukosemetabolismus und der Bildung belegt werden. Die Studie von Kemppainen et al. (2008) wurde in dieser Studie an der Stichprobe der Patienten mit einer wahrscheinlichen AD reproduziert. Auch hier lagen die Einschränkungen in den ROIs, welche schon vorher, ausgehend vom bekannten Muster der AD, festgelegt wurden.

Neben zahlreichen Aspekten der CR bei AD wurden in funktionellen Studien auch die Unterschiede in der Beanspruchung der CR zwischen Patienten und gesunden Älteren erfasst (Bartrés-Faz & Arenaza-Urquijo, 2011; Solé-Padullés et al., 2009). In beiden Studien konnte festgestellt werden, dass die gesunden Älteren eher auf präformierte Netzwerke und ihr größeres regionales und globales Hirnvolumen zurückgreifen können, als Patienten mit LKB und AD, deren Hirnvolumen reduziert ist und die deshalb alternative Netzwerke zur Kompensation rekrutieren. Die größten Unterschiede zwischen gesunden Älteren und der Patientengruppe betrafen den rechten unteren temporalen Gyrus (BA 22) und den linken unteren Parietallappen (BA 7) (Sole-Padullés et al., 2009).

Was die Bildung bei gesunden Älteren betrifft, konnten von Arenaza-Urquijo (2013) beim Vergleich gesunder Älterer hinsichtlich ihrer Bildung ebenfalls positive Zusammenhänge zwischen dem Glukosemetabolismus und höherer Bildung identifiziert werden. So korrelierten in mehreren Studien, wie bei Arenaza-Urquijo (2013) aufgelistet, die anatomischen Merkmale mit der Anzahl der Bildungsjahre – dazu zählten ein größeres Volumen der grauen Substanz und eine höhere kortikale Dichte in den temporoparietalen Arealen, dem orbitofrontalen Lappen und der dazwischenliegenden weißen Substanz sowie eine geringere Diffusionsfähigkeit im bilateralen Hippokampus bei gesunden Älteren.

In der vorliegenden PET-Studie wurde die Hypothese aufgestellt, dass Patienten mit einer hohen CR - unabhängig von ihrer Erfassung über die Proxies: Bildung, berufliche Position sowie prämorbid Intelligenz - trotz ähnlichen Krankheitsschweregrades neurodegenerative Veränderungen besser kompensieren können. Die prämorbid Intelligenz stellt dabei die größten Kompensationsmöglichkeiten dar.

Die erwähnte Hypothese, dass Patienten mit einer hohen CR trotz ähnlichen Krankheitsschweregrades ausgeprägtere neurodegenerative Veränderungen kompensieren können, wurde belegt. Auch die Bedeutung der prämorbid Intelligenz als das genaueste Proxy der CR konnte belegt werden.

Es konnte festgestellt werden, dass (i) die höhere CR bestehende neurodegenerative Veränderungen sowohl bei Patienten mit LKB als auch bei Patienten mit leichter AD kompensieren kann. Die Korrelate der CR bei Patienten mit LKB fanden sich vor allem in den präfrontalen Regionen, wobei bei Patienten mit leichter AD mit Hilfe der CR vor allem für Defizite in limbischen und parietalen Regionen kompensiert werden konnten. Dies weist auf die bereits bei der ersten Fragestellung erwähnte mögliche Kontinuität dieser beiden demenziellen Erkrankungen und den Zusammenhang zwischen exekutiven Funktionen und der CR hin und deckt sich mit der geschilderten Studienlage. (ii) Die Korrelate der CR, die mit Hilfe des Vergleichs der FDG-PET Aufnahmen identifiziert wurden, überlappten sich nicht mit den Arealen, welche die Patienten von den Kontrollen unterschieden. (iii) Die prämorbid Intelligenz, die als Proxy eine höhere CR anzeigt, ist den Ergebnissen entsprechend ein zuverlässigeres Instrument für die Erfassung der zerebralen Korrelate der CR. Schließlich kann mit Hilfe von prämorbid Intelligenz als Proxy der CR selbst für Einschränkungen in parahippokampalen Bereichen, Precuneus und dem Gyrus Cinguli, die ein fortgeschrittenes Stadium der Krankheit kennzeichnen, kompensiert werden.

(i)

Im Rahmen der vorliegenden Studie konnte festgestellt werden, dass bei Patienten mit höheren CR neurodegenerative Veränderungen vorliegen, welche bei den Patienten mit niedriger Reserve noch nicht nachweisbar sind.

Dieser Effekt ist unter Anwendung aller Proxies der CR nachweisbar – also *Bildung* – bei Patienten mit LKB (vgl. Tab. 13, Abb. 17 a und 17 b; Tab. 14, Abb. 18 a und 18 b) sowie bei Patienten mit leichter AD (vgl. Tab. 15, Abb. 19 a und 19 b; Tab. 16, Abb. 20 a und 20 b). Ähnliche Veränderungen, jedoch ausgedehnter, werden für das Proxy der *beruflichen Komplexität* bei Patienten mit LKB (vgl. Tab. 17, Abb. 21 a und 21 b; Tab. 18 Abb. 22 a und 22 b) und auch Patienten mit leichter AD (vgl. Tab. 19, Abb. 23 a und 23 b; Tab. 20, Abb. 24 a und

24 b) demonstriert. Beim Erstellen der Vergleiche über beide Diagnosegruppen für das Proxy der *prämorbidem Intelligenz*, stellten sich auch hier Bereiche für welche Patienten mit einer höheren CR kompensieren können (vgl. Tab. 22, Abb. 26 a und 26 b; Tab. 23, Abb. 27 a und 27 b) dar.

Die zerebralen Korrelate der CR bei Patienten mit LKB fanden sich bei allen Proxies vor allem in den präfrontalen Regionen, bei Patienten mit leichter AD waren es vor allem limbische und parietale Regionen deren Veränderungen mit Hilfe der CR kompensiert werden konnten.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Garibotto et al. (2008) (vgl. auch Kap. 3.3.), die Patienten mit leichter AD und Patienten mit LKB, die später zur AD konvertierten bezüglich ihrer CR untersuchten. Die inversen Korrelationen der CR (Bildung/Beruf) mit dem Glukosehypometabolismus zeigten, dass Patienten mit höherer beruflicher Position und höherer Bildung ausgeprägtere neurodegenerative Veränderungen in den posterioren temporoparietalen Bereichen kompensieren konnten. Nicht zu vergessen ist hierbei die schon erwähnte Einschränkung, dass die Studienteilnehmer im Rahmen einer multizentrischen Studie rekrutiert wurden. Das MCI-Konzept war zu Beginn des Projekts noch nicht vollständig ausgearbeitet, so dass vermutlich kränkere Patienten für die MCI-Stichprobe rekrutiert wurden, als es die Patienten mit LKB in der vorliegenden PET-Studie waren.

In dieser Studie waren es vor allem die präfrontalen Bereiche, über die der kompensatorische Effekt der CR – operationalisiert über das Proxy Bildung – vermittelt wurde. Bei höherer Bildung konnten Patienten mit LKB und der leichten AD mehr Glukosehypometabolismus in diesen Arealen kompensieren. Die temporalen und die limbischen Strukturen wurden vor allem für CR Effekte – definiert über das Proxy Beruf - bei Patienten mit leichter AD und CR Effekte – definiert über das Proxy prämorbidem Intelligenz - bei beiden Patientengruppen relevant. Wichtig ist, dass in dieser Studie die Patienten mit LKB eine Zwischenposition zwischen gesunden Probanden und Patienten mit leichter AD einnahmen. Gleichzeitig war eine Prognose des Konversionsrisikos anhand der PET- Befunde nicht möglich. Wenn jedoch die Ergebnisse der hier aufgeführten neuropsychologischen Studie berücksichtigt werden, sind die Konversionsraten bei unterschiedlichen LKB-Subtypen in etwa gleich. Erwähnenswert ist, dass Garibotto et al. (2008) in ihrer Studie bei den stabilen MCI-Patienten keine signifikanten Zusammenhänge zwischen Glukoseumsatz und CR fanden, wie auch bei kognitiv unbeeinträchtigten Probanden. Aus den Ergebnissen der hier zuvor erwähnten neuropsychologischen Studie sehen wir dennoch, dass die Patienten, die nur amnestische Defizite haben, oft mit exekutiven Funktionen kompensieren und dadurch erst später (vgl. Tab. 9) zur Demenz konvertieren. Vom gesunden Alterungsprozess ist bekannt (Kap. 3.3.1.2.), dass die Dedifferenzierung mit dem Alter besonders den linken präfrontalen Kortex trifft (vor allem der linke dorsale und anteriore präfrontale Kortex werden mehr als bei jüngeren Menschen aktiviert,

die Aktivierung des rechten anterioren und dorsalen präfrontalen Kortexes nimmt ab) (Petrides & Pandya, 1999, 2002; Rajah & D'Esposito, 2005) – sich hier also selbst im gesunden Altern vieles verändert. Der präfrontale Kortex, in welchem in dieser bildgebenden Studie bei Patienten mit höherer Bildung die meisten kompensatorischen Fähigkeiten nachgewiesen werden konnten, ist in eine Vielzahl höherer kognitiver, v.a. exekutiver, Funktionen involviert (R. Cabeza et al., 1997; Grady et al., 1994; Madden et al., 1999). Hierzu zählen das Arbeitsgedächtnis, das episodische Gedächtnis, die Inhibition sowie das strategische Denken und Planen. Ein direkter Zusammenhang zwischen exekutiven Funktionen, die mit dem TMT erfasst wurden und Defiziten im präfrontalen Kortex bei AD wurde von Hunt et al. (2011) ebenfalls in einer PET-Studie beschrieben.

Die Bedeutung der exekutiven Funktionen ist damit nicht zu unterschätzen. Wie bereits von Kühn & Lindenberger (2016) vermutet, gibt es dafür die Erklärung mit der Analogie zur Ribot'schen Hypothese (Ribot, 1882), nach welcher jüngere Gedächtnisinhalte zuerst verloren gehen, während ältere länger erhalten bleiben. Auf die neurale Basis übertragen würde es heißen, die ontogenetisch jüngere Hirnregionen bauen als Erstes ab. Ausgehend von dieser Hypothese würden die Regionen des Gehirns, die im ontogenetischen und, möglicherweise, auch phylogenetischen Entwicklungsprozess zuletzt reifen (Hill et al., 2010) auch als Erstes von der Neurodegeneration betroffen sein. Die Regel „last in, first out“ wird damit begründet, dass Regionen, die später reifen, weniger myelinisiert und dadurch vulnerabler sind (Bartzokis, 2004; Head et al., 2004; N. Raz, 2000). Douaud et al. (2014) fand in der Studie an 884 Probanden (von 8 bis 85 Jahre), dass das Netzwerk der Hirnregionen, das im Alter als Erstes verloren geht, exakt die zuletzt gereiften Regionen des Gehirns widerspiegelt. Das Netzwerk beinhaltete dabei den lateralen präfrontalen Kortex, die oberen temporalen und die intraparietale Furche, die frontalen Augenfeldregionen, das posteriore Cingulum und den medialen Temporallappen. Dabei bildeten diese strukturellen Veränderungen im Zusammenhang mit dem Alter im Verlauf des Lebens die Form einer inverted U-shape curve. Der heteromodale Kortex (oder der transmodale Kortex, wenn die limbischen und paralimbischen Regionen mit berücksichtigt werden) beinhaltet die höchsten synaptischen Ebenen des bottom-up-Prozesses (M.M. Mesulam, 1998; N. Raz, Rodrigue, & Haacke, 2007).

Da es sich später entwickelt, würde dies eine plausible Erklärung dafür bieten, dass der Hippokampus, welcher sich als Letztes erneuert, sowie die frontalen Areale bei der AD als Erstes betroffen sind. Dass die Vulnerabilität des heteromodalen Kortexes (Buckner et al., 2009) zur Neurodegeneration in diesen Regionen führt (Braak & Braak, 1991; Braak et al., 1993; Buckner et al., 2005) ist auch von der AD bekannt. Die A β -Pathologie betrifft die frontalen Regionen bereits sehr früh im Verlauf der AD (Kemppainen et al., 2008; Klunk et al., 2004). In der Studie von Kemppainen et al. (2008), die bei Patienten mit höherer Bildung

sowohl den Umfang der A β -Ablagerungen als auch den Glukosemetabolismus untersuchten, konnten neben den A β -Ablagerungen in den frontalen Regionen auch reduzierter Glukosemetabolismus in den temporoparietalen Regionen nachgewiesen werden. Hier wurde der Vergleich von Patienten mit leichter AD dargestellt. Auch in unserer Studie konnten Patienten mit leichter AD in Bezug auf ihre höhere CR verglichen und der signifikante Zusammenhang vom Glukosemetabolismus und der beruflichen Position im Bereich der temporalen Areale festgestellt werden (oberer temporaler Gyrus, BA 22; vgl. Tab. 20, Abb. 24 a und 24 b).

Ein reduzierter Glukosemetabolismus und ausgeprägtere A β -Ablagerungen im präfrontalen Kortex wurde bei Patienten mit einer höheren CR auch in anderen Studien (Arenaza-Urquijo et al., 2015; Ewers et al., 2013) nachgewiesen (vgl. auch Kap. 3.3.). Beide Studien zeigten, dass mit Hilfe von erhöhtem Glukosemetabolismus in den präfrontalen Bereichen für die erfassten A β -Ablagerungen kompensiert wird und die Kompensation in den frontalen Hirnarealen bei Patienten mit LKB am stärksten ausgeprägt ist – bei Patienten mit leichter AD konnte dieser Zusammenhang für die frontalen Areale nicht mehr belegt werden (Arenaza-Urquijo et al., 2015). Diese Ergebnisse werden auch mit dieser Studie belegt, da hier bei allen Proxies vor allem von Patienten mit LKB mit Hilfe der höheren CR in den frontalen Bereichen kompensiert wird (vgl. Tab. 13, Abb. 17 a und 17 b; Tab. 14, Abb. 18 a und 18 b; Tab. 17, Abb. 21 a und 21 b). Bei Patienten mit leichter AD (vgl. Tab. 19, Abb. 23 a und 23 b; Tab. 20, Abb. 24 a und 24 b) sowie bei gemischter Gruppe mit dementsprechend mehr Beeinträchtigungen wird hingegen eher für temporale und parahippokampale Bereiche kompensiert (vgl. Tab. 22, Abb. 26 a und 26 b; Tab. 23, Abb. 27 a und 27 b).

(ii)

Mit Hilfe statistischer Vergleiche zwischen Patienten mit LKB und AD und den kognitiv unbeeinträchtigten Patienten (vgl. Tab. 11, Abb. 15 a und 15 b; Tab. 12, Abb. 16 a und 16 b; Tab. 21, Abb. 25 a und 25 b) konnte festgestellt werden, dass sich die Kompensation durch die CR nicht auf die im Krankheitsverlauf betroffene Regionen bezieht. Die Unterschiede zwischen kognitiv unbeeinträchtigten Patienten und Patienten mit LKB betrafen vor allem das Gyrus Cinguli und den Precuneus (vgl. Tab. 11, Abb. 15 a und 15 b). Ausgehend von der bisherigen Studienlage konnte festgestellt werden, dass der Glukosehypometabolismus bereits bei der LKB erkennbar ist (Morbelli et al., 2010; Nestor et al., 2003a) und der Precuneus sowie der Gyrus Cinguli viele ihrer Funktionen mit dem Hippokampus und den parahippokampalen Regionen gemeinsam haben (Braak & Braak, 1996). Diese und ähnliche in PET-Studien erfassten Werte des Glukosemetabolismus reflektieren somit möglicherweise die Integrität der synaptischen Verbindungen und können die krankheitsbedingten Verände-

rungen der Funktionen bereits in frühen Phasen der LKB widerspiegeln (Morbelli et al., 2010). Auch beim Vergleich zwischen kognitiv unbeeinträchtigten Patienten und Patienten mit leichter AD (vgl. Tab. 12, Abb. 16 a und 16 b) werden neurodegenerative Veränderungen im linken Precuneus sowie rechts parietal und rechts frontal erkennbar. Neben dem erfassten Glukosehypometabolismus, welcher ein frühes Zeichen der AD darstellt, wird bei diesem Vergleich die deutliche Ähnlichkeit des erfassten Musters mit dem bekannten Muster des Default Mode Netzwerks (Mevel, Chételat, Eustache, & Desgranges, 2011) sichtbar. Mit dem Default Mode Netzwerk werden bestimmte Verbindungen zwischen dem Precuneus, dem dorsalen und ventralen medialen präfrontalen sowie dem lateralen parietalen Kortex und dem medialen temporalen Lappen bezeichnet und speziell diese sind bei AD sowie bei amnestischer LKB und in den APOE ϵ -Trägern beeinträchtigt. Dieses Verteilungsmuster entstand in vorliegender PET-Studie erwartungsgemäß, wenn beide Patientengruppen kombiniert und sie mit den kognitiv unbeeinträchtigten Patienten verglichen wurden (vgl. Tab. 21, Abb. 25 a und 25 b).

Ein ähnliches Ergebnis wurde in der bereits zitierten FDG-PET basierten Studie von Garibotto et al. (2008) erzielt. Dies ist die einzige Studie dieser Art und die Analysen können „direkt“ mit der vorliegenden Arbeit verglichen werden, da eine vergleichbare Methodik zur Anwendung kam. Die Glukosehypometabolismusverteilung beim Vergleich kognitiv unbeeinträchtigter Patienten mit LKB-Patienten, die später zur AD konvertierten in der Studie von Garibotto et al. (2008) und die Gegenüberstellung von FDG-PET Aufnahmen kognitiv unbeeinträchtigter Patienten und Patienten mit leichter AD in der vorliegenden Studie sind dabei am ehesten vergleichbar und ergeben ein sehr ähnliches Muster (vgl. Abb. 29).

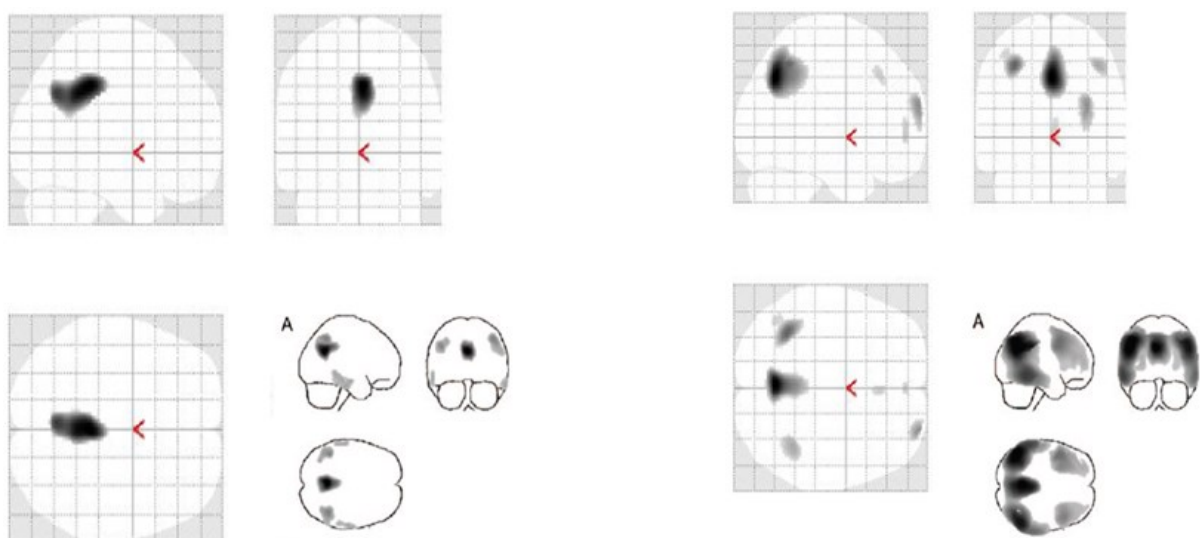


Abb. 29: Auf den größeren Abbildungen Vergleich der Patienten aus der vorliegenden PET-Studie, auf den kleineren Abbildungen Vergleich der Patienten aus der Studie von Garibotto et al. (2008). Vergleich der kognitiv unbeeinträchtigten Patienten mit (von rechts nach links) Pa-

tienten mit prodromaler AD und kognitiv unbeeinträchtigter Patienten mit Patienten mit leichter AD

(iii)

CR wurde in dieser Studie mit Hilfe drei unterschiedlicher Proxies definiert, zu welchen Bildung, SES (Beruf) sowie prämorbid Intelligenz gehören. Die prämorbid Intelligenz, die bei höherer CR in größerem Umfang vorhanden ist, ist den Ergebnissen entsprechend im Vergleich ein zuverlässigeres Instrument für die Erfassung der zerebralen Korrelate der CR. Die Patienten mit höherer prämorbid Intelligenz konnten für mangelnden Glukosemetabolismus im rechten parahippokampalen Gyrus (BA 19), dem lingualen Gyrus, dem Precuneus sowie den links temporalen Bereichen und dem Gyrus Cinguli (BA 24) kompensieren (vgl. Tab. 22, Abb. 26 a und 26 b). Einen aktiveren Glukosemetabolismus zeigten Patienten mit höherer prämorbid Intelligenz in beiden Diagnosegruppen auf dem Signifikanzniveau $p \leq 0.01$ im Bereich des oberen Parietallappens (BA7) und dem links posterioren Bereich. Auf dem Signifikanzniveau $p \leq 0.001$ wurde vor allem mit den Arealen im rechten und linken Parietallappen sowie rechts und links frontal kompensiert.

Der parahippokampale Bereich, die parietalen Bereiche und die präfrontalen Bereiche, die auf Signifikanzniveau $p \leq 0.001$ die Patienten mit der höheren CR von solchen mit der niedrigen unterschieden, konnten auch bei Vergleichen der Patienten mit AD in Bildung/Beruf auf dem gleichen Signifikanzniveau beobachtet werden. Dennoch ergab die prämorbid Intelligenz in dieser Studie den robustesten Indikator für die CR, da die Patienten selbst bei neurodegenerativen Veränderungen in schwereren Stadien der Demenz im WST hoch durchschnittliche und überdurchschnittliche Ergebnisse zeigten. Bereits bei dem Vergleich innerhalb der Diagnosegruppe der Patienten mit leichter AD in Bezug auf den Beruf wurde eine Kompensation für die Veränderungen bei Patienten mit höherer CR im parahippokampalen Gyrus sichtbar (vgl. Tab. 19, Abb. 23 a und 23 b). Es kann deshalb vermutet werden, dass mit dem Beruf zum Teil mehr als mit der Bildung kompensiert werden kann. Der Wortschatz, dessen Abruf beim Erfassen der prämorbid Intelligenz bewertet wird, zeigt jedoch eine noch größere Robustheit. Dies kann einerseits an der lebenslangen Erweiterung dessen liegen, andererseits daran, dass er weniger formal im Vergleich zur beruflichen Position und den Bildungsjahren erfasst wird und dadurch genauer ist.

Diese Ergebnisse sind im Einklang mit der bisherigen Studienlage. So zeigte die FDG-PET Studie von Alexander et al. (1997) ebenfalls eine höhere Sensitivität des Wortschatztests im Vergleich zu den erhobenen demografischen Daten in Bezug auf die CR. Diese Studie ist weniger genau und ungünstig für den Vergleich mit der vorliegenden PET-Studie, da hier der demografische Index mit Berufs – und Bildungsangaben gebildet und nicht Beruf und Bildung

einzelnen erhoben wurden. Es gibt ebenfalls nicht-bildgebende Studien, in welchen eine Robustheit des Indikators prämorbid Intelligenz im Krankheitsverlauf der AD nachgewiesen wurde (McGurn et al., 2004; Vemuri et al., 2011) und diese sowohl mit der allgemeinen Intelligenz als auch mit anderen Proxies der CR stark korrelierten (vgl. Kap. 4.2.1.3). Es bleibt zu hoffen, dass mehr Studien über die CR erscheinen, in welchen speziell auf die Korrelationen prämorbid Intelligenz mit neurodegenerativen Veränderungen bei AD eingegangen wird und mit dieser Studie möglicherweise bereits ein Anfang gelegt werden kann.

Bei der Beurteilung der funktionellen Änderungen sollte zwischen altersassoziierten hirnfunktionellen Veränderungen und solchen der beginnenden AD unterschieden werden. Altersassoziierte Veränderungen betreffen vor allem den präfrontalen Kortex, in einem geringeren Ausmaß auch den Thalamus, das posteriore Cingulum und den anterioren Hippokampus (Kalpouzos et al., 2009). Gebiete, die typischerweise bei der AD betroffen sind – bleiben von diesen altersabhängigen Veränderungen dagegen verschont (Mosconi et al., 2008). Im Alter verringert sich die Asymmetrie der Aktivierung des präfrontalen Kortex (PFC), indem die ausgeprägte Aktivierung des rechten PFC, wie sie bei jungen Probanden erkennbar ist, bei älteren Menschen bilateral präfrontale Areale in Anspruch nimmt (Cabeza, 2002). Cabeza et al. vermuteten, dass diese Dedifferenzierung Altersveränderungen kompensieren kann. Bei gesunden Älteren wurde ein Zusammenhang zwischen reduzierter Aktivierung des linken PFC mit einer niedrigeren Leistungsfähigkeit etabliert (Stebbins et al., 2002). In der Studie von Rossi et al. (2004) konnte gezeigt werden, dass die Bedeutung des linken PFC für das Enkodieren der Information lebenslang bestehen bleibt, wobei die Aktivierung des rechten PFC eher altersbedingt ansteigt. So sind Informationsverarbeitungsprozesse, die verstärkt vom rechten PFC abhängen, auch sensitiver Alterseffekten gegenüber (Dolcos, Rice, & Cabeza, 2002), dies ist vor allem beim Erwerb und frühem Abruf neuer Informationen der Fall (S. A. Small, Stern, Tang, & Mayeux, 1999). Die linkshemisphärische Aktivierung des PFC spiegelt daher am ehesten die altersbedingte Kompensation wider.

8.1 Wirkung der CR

8.1.1 Kognitive Leistungen, Optimierung und Ökonomisierung der Hirnfunktion

Die Hypothese über die Existenz eines „generischen“ Netzwerkes der CR, welches mehrere Funktionen bedienen kann (Stern et al., 2008), begründeten Stern et al. damit, dass eine Vielzahl an Aktivitäten trotz der Hirnpathologie durch die CR erhalten bleiben kann (Stern (Stern, 2009). Werden Ergebnisse in der vorliegenden Studie zu der durch die CR entstehenden bzw. der CR zugrundeliegenden besseren exekutiven Funktionen berücksichtigt,

könnte aufgrund der domäneübergreifenden Spezifik dieser Funktionen vermutet werden, dass durch diese eine Ökonomisierung und Optimierung der von der Neurodegeneration bewahrter Netzwerke und somit Ressourcen gewährleistet werden. Dies wurde von anderen Autoren auch als die „kompensatorische Reaktion“ bezeichnet (Morbelli et al., 2010), die bei Patienten mit „stabiler“ Diagnose der LKB vorhanden war, im Gegensatz zu solchen, die im Verlauf zur AD manifestierten (Hunt et al., 2007; Nobili et al., 2008). Nicht nur bessere Leistung in unterschiedlichen neuropsychologischen Domänen (Andrejeva et al., 2016; Meguro et al., 2001), sondern auch bessere motorische Fähigkeiten (Sattler et al., 2011; Urbanowitsch et al., 2015) sind der höheren CR geschuldet. Ob dies nicht womöglich durch ein besseres Gesundheitsbewußtsein in der prämorbidem Phase gewährleistet wird, welches durch höhere Bildung und den höheren SES entsteht, sei dahingestellt. Dennoch korrelierten auch motorische Defizite mit niedrigeren Werten in den Bereichen der exekutiven Funktionen sowie der visuell-räumlichen Fertigkeiten (Urbanowitsch et al. 2015), was ebenfalls auf die bereichsübergreifenden Möglichkeiten der exekutiven Funktionen (die auf einer höheren Ebene liegen und der Bewegungsintegrität, -koordinierung und -steuerung verhelfen) zurückzuführen wäre. In der bereits zitierten Studie von Sattler et al. (2011) belegten die Autoren, dass die höhere Handkraftleistung der Patienten im Gegensatz zu besserer Bewegungskoordination nicht zu Faktoren, die für den Verlauf der LKB entscheidend waren, zählte. Da die motorische Koordinierung im Vergleich zu einfacher Handkraft eine komplexere Bewegungsart ist, welche die frontalen Bereiche beansprucht, kann auch dies vermutlich zu den ökonomisierenden Benefits der bei den Patienten mit höherer CR besser erhaltener und wirkender exekutiver Funktionen zählen.

8.1.2 CR und Lebenserwartung

Die Unterschiede in der CR sind für den Verlauf der Krankheit sowie die Lebenserwartung der Patienten von enormer Bedeutung. In einer Studie von Stern (Stern et al., 1999) wurden die Patienten mit AD für den klinischen Schweregrad der Demenz sowie ihre Leistungsfähigkeit in einem Gedächtnistest geprüft. Dabei zeigten Patienten mit höherer Bildung und höherer beruflicher Komplexität einen schnelleren Abbau ihrer Gedächtnisleistung. Ein ähnlicher Zusammenhang zwischen der Bildung und dem Abbau der Leistung in Gedächtnisaufgaben ließ sich mit den Studien von Teri et al. (1995) sowie Scarmeas et al. (2006) belegen. Dieser Zusammenhang lässt sich aktuell aus mehreren Sichtweisen begründen. Erstens gibt es bestimmte Verzerrungen der Diagnosen durch die neuropsychologischen Erfassungsinstrumente - die besser gebildeten Patienten schneiden bei kognitiven Tests, wie z. B. dem MMSE etwas besser ab (Fritsch, McClendon, Smyth, & Ogrocki, 2001; Tuokko, Garrett, McDowell, Silverberg, & Kristjansson, 2003) - so, dass sich bei niedriger gebildeten Patienten die Demenz eher erkennen lässt. Vor allem ist es dann der Fall, wenn in Studien die Dia-

gnose aufgrund eines bestimmten Wertes in einem der Tests gestellt wird und die Bildung unberücksichtigt bleibt. Die zweite Erklärung beruht auf der so genannten „brain battering hypothesis“ (Bruandet et al., 2008) – diese erklärt, dass besser gebildete Patienten einen höheren SES haben, weniger an kardiovaskulären Erkrankungen leiden und einen besseren Zugang zu Gesundheitssystemen haben als weniger gebildete Patienten (Bowler, Munoz, Merskey, & Hachinski, 1998; Del Ser, Hachinski, Merskey, & Munoz, 1999). Diese Faktoren tragen dazu bei, dass das Gehirn vor zusätzlichen Läsionen, die Demenz mit verursachen können, vor der Manifestation der AD geschützt wird. Ausgehend von der Theorie der CR (Stern, 2002) haben Patienten aufgrund ihrer Bildung und der beruflichen Komplexität eine höhere CR und weisen mehr Pathologie auf, bevor das Gedächtnis beeinträchtigt ist. Da die Pathologie jedoch unabhängig von der CR voranschreitet, kommt es dazu, dass bei besonders ausgeprägter Pathologie (Neurodegeneration) kein Substrat mehr vorhanden ist, der das „Ins-Spiel-kommen“ der CR ermöglicht. So kann der „point of depletion“, der Zeitpunkt, an dem die Gedächtnisdefizite einsetzen, als eine Funktion der CR variieren, die Ausprägtheit der Pathologie jedoch nicht. Das Ergebnis ist somit ein kürzerer Zeitraum zwischen der Manifestation der Demenz und schweren Gedächtniseinschränkungen bei Patienten mit einer höheren Bildung und einem komplexeren Beruf. Durch den verkürzten Zeitraum kann der Tod bei Patienten mit einer höheren CR schneller erfolgen. In einer prospektiven Studie, in der Patienten für den Schweregrad der Demenz zu Beginn gematcht wurden (Stern, Alexander, et al., 1995; Stern, Tang, Denaro, & Mayeux, 1995) ist der Tod bei Patienten mit höherer Bildung und der komplexeren beruflichen Tätigkeit schneller erfolgt, als bei Patienten mit einer niedrigeren CR. Ähnlich konnte ein schnellerer Abbau der kognitiven Funktionen in Patienten verzeichnet werden, die vor der Manifestation der Demenz mehr Freizeitaktivitäten ausübten (Helzner, Scarmeas, Cosentino, Portet, & Stern, 2007) und einen höheren Intelligenzscore in der Kindheit hatten (Whalley & Deary, 2001). Obwohl der theoretische Rahmen zu der CR von Y. Stern den schnelleren kognitiven Abbau von Patienten mit AD und einer höheren CR gut erklärt, wurde dieses Konzept erst im Jahr 2007 mit der prospektiven Studie von Hall (Hall et al., 2007) belegt, in welcher gesunde Probanden bis zur Manifestation der Demenz nachverfolgt wurden. Die Daten wurden so transformiert, dass der „point of depletion“, an welchem der Abbau des Gedächtnisses verstärkt begann, festgelegt werden konnte. Es konnte festgestellt werden, dass der Manifestationszeitpunkt bei Patienten mit einer höheren CR später ansetzte, dass dennoch die Rate des Abbaus vom Gedächtnis nach diesem Zeitpunkt bei Patienten mit höherer Bildung größer war. In einer späteren Meta-Analyse von Meng & D’Arcy (Meng & D’Arcy, 2012) zum Zusammenhang von Bildung und Demenz konnte gezeigt werden, dass aus 20 Studien zum kognitiven Abbau, die Mehrheit (70%) einen schnelleren Abbau bei einer höheren CR zeigte, nur zwei Studien (10%) hingegen einen langsameren Abbau bei einer höheren CR, in vier Studien ergab sich für die Bildung kein

Effekt (20%). Was die Mortalität betraf, konnte in dieser Metaanalyse kein Effekt der Bildung auf die Mortalität bestätigt werden (in 62,5 % der Studien), auch in der Metaanalyse von Paradise et al. (2009) wurde festgestellt, dass höhere Bildung die Lebenserwartung nach der Krankheitsmanifestation nicht mit beeinflusst.

8.1.3 CR und Trainingsmaßnahmen

Der bereits erwähnte und mit Literatur - sowie auch der vorliegenden Studie - belegte Zusammenhang höherer CR und exekutiver Funktionen sowohl wie die Vulnerabilität der ontologisch zuletzt gereiften Regionen (frontaler Assoziationskortex und Hippokampus) durch neurodegenerative Prozesse der AD, eröffnet eine Perspektive der Möglichkeit, jederzeit – auch in späten Lebensphasen – noch vor der Manifestation der Krankheit optimierend einzugreifen. Sowohl die lebenslange Neurogenese, deren Aufrechterhaltung unter anderem mit Hilfe körperlicher Aktivität gewährleistet werden kann, als auch die Trainierbarkeit der exekutiven Funktionen, für die ein zahlreiches Angebot der Trainingsmaßnahmen wie Gedächtnistraining, Erlernen der Fremdsprachen oder komplizierter Spiele vorhanden ist, lassen mit Zuversicht sagen, dass präventive Maßnahmen und die Investition in diese, sich in Hinsicht auf Vorbeugung der AD auszahlen können.

9 Synopsis

9.1 Illustrierung mit zwei Fallbeispielen

Um die AD zu diagnostizieren und von ihrem Verlauf ausgehend dem richtigen Schweregrad zuordnen zu können, ist sowohl das Erfassen klinischer Symptomatik mit Hilfe der Neuropsychologie als auch die Erfassung des neurodegenerativen Abbaus mit Hilfe der Bildgebung notwendig. Die Einschätzung von der CR im klinischen Alltag kann dadurch am genauesten erfolgen, da es bei Patienten mit einer hohen CR in neuropsychologischen Tests oft „Deckeneffekte“ gibt und der Schweregrad der neurodegenerativen Erkrankung alleine mit Hilfe der Neuropsychologie nicht eindeutig ermittelt werden kann. Dies wird nachfolgend an zwei Beispielen illustriert.

In der Gedächtnisambulanz des Heidelberger Universitätsklinikums stellten sich ein Patient und eine Patientin vor, die beide 74 Jahre alt waren. Der erste Patient (Patient No. 1) war vom Beruf Physiker und hatte insgesamt 18 Bildungsjahre, hat also einen akademischen Abschluss erworben und einen komplizierten Beruf mit Daten ausgeübt. Im MMSE hat der Patient 23 Punkte erzielt, was von der Schweregradeinschätzung der kognitiven Leistungseinbußen am ehesten für eine beginnende Demenz sprechen würde. Auch das neuropsychologische Profil passt am ehesten zum Bild einer beginnenden AD (vgl. Abb. 29).

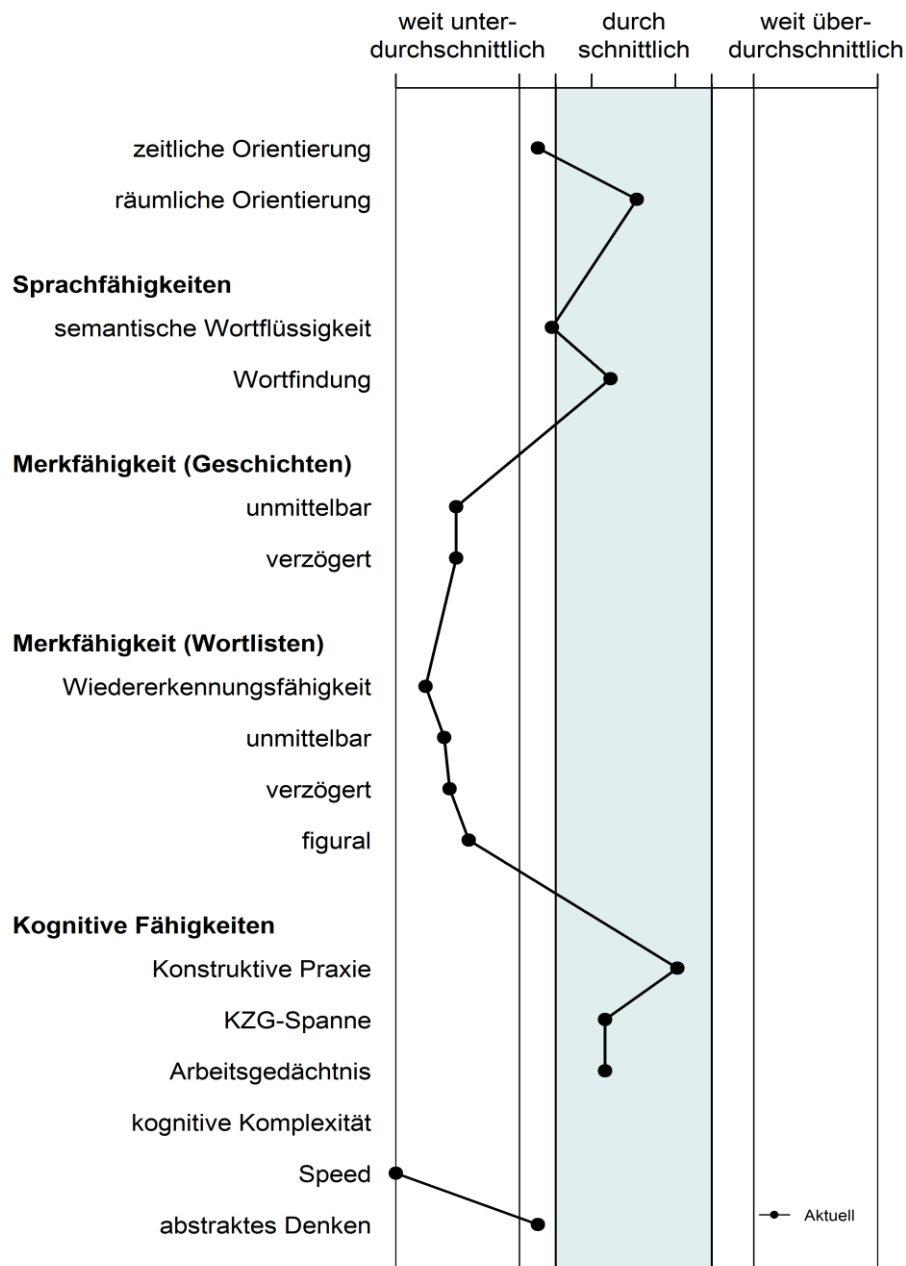


Abb. 30: Das neuropsychologische Profil vom Patient No. 1 - Alter: 74 Jahre; Geschlecht: männlich; MMSE: 23 Punkte, Anzahl der Bildungsjahre: 18, Beruf: Physiker, Diagnose: beginnende AD.

Das eindeutige Bild der AD lässt sich vor allem mit den weit unterdurchschnittlichen Ergebnissen in der Mehrzahl der Gedächtnisdomänen begründen. In den Bereichen der unmittelbaren und der verzögerten Merkfähigkeit des komplexen (Merkfähigkeit (Geschichten)) und des einfachen (Merkfähigkeit (Wortlisten)) verbalen Gedächtnisses, des Wiedererkennens sowie der figuralen Merkfähigkeit sind die Ergebnisse des Patienten weit unterdurchschnittlich. Auch im Bereich der exekutiven Funktionen sind die Ergebnisse weit unterdurchschnitt-

lich, was bei der AD selbst bei einer Person mit einer hohen CR zu erwarten wäre. Im Bereich der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit erzielte Patient No. 1 weit unterdurchschnittliche Ergebnisse, der TMT B und somit die kognitive Komplexität war aufgrund des fehlenden Instruktionsverständnisses nicht durchführbar. Auch landete der Patient No. 1 im Bereich der zeitlichen Orientierung im unterdurchschnittlichen Bereich im Vergleich zur Altersnorm. Die Ergebnisse in der semantischen Wortflüssigkeit waren ebenfalls unterdurchschnittlich. Es zeigten sich Störungen der Konzeptbildung und des abstrakten Denkens. Die anderen Ergebnisse zeigten sich aus klinischer Sicht unauffällig – so war der Patient räumlich vollständig orientiert und konnte alle Bilder benennen (Wortfindung), er konnte die Figuren einwandfrei abzeichnen (konstruktive Praxie) und hatte auch durchschnittliche Ergebnisse im Vergleich zur Altersnorm im Vorwärts- (Kurzzeitgedächtnis) und Rückwärtsnachsprechen (Arbeitsgedächtnis) der Zahlenreihen. Betrachten wir den axialen sowie den sagittalen Schnitt der PET-Aufnahme von dem Patienten No. 1, so sehen wir ein typisches Muster der AD (vgl. Abb. 31). Die Durchblutung und die Glukoseaufnahme werden auf den Aufnahmen optisch vor allem an der Farbe (die Durchblutungswerte in ml/100 g/min entsprechend der Skala farbkodiert) erkennbar– die roten, orangefarbenen und gelben Regionen weisen auf bessere Durchblutung und Konnektivität der Neuronen hin, wo hingegen die grünfarbigen und bläulichen Regionen nur gering oder gar nicht durchblutet werden. Die fehlende Durchblutung wird z. B. an den Ventrikeln erkannt, die mit Flüssigkeit gefüllt sind und daher eine blaue Farbe haben. Ohne auf die einzelnen Areale einzugehen, lässt sich behaupten, dass der limbische, der frontale sowie der temporoparietale Assoziationskortex stark gemindert und die seitlichen Ventrikel erweitert sind.

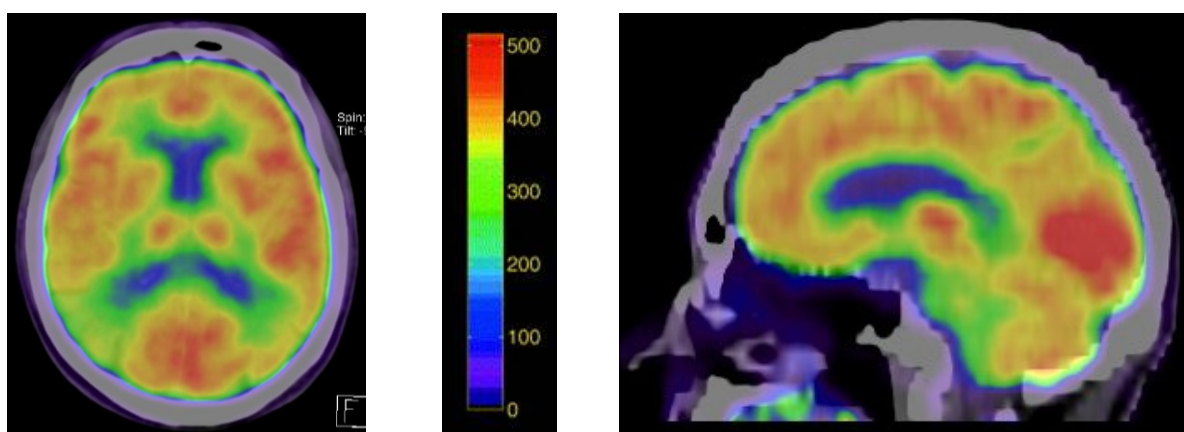


Abb. 31: Patient No. 1. Axialer und sagittaler Schnitt der PET-Aufnahme. Die Durchblutungswerte in ml/100 g/min sind entsprechend der Skala farbkodiert.

Ein anderes Beispiel bietet die Patientin No. 2, die mit ihren 74 Jahren und 22 Punkten im MMSE (nur um einen Punkt weniger als beim Patienten No. 1) einen weniger komplexen Beruf als Krankengymnastin ausgeübt hat und 12 Bildungsjahre (um sechs Jahre weniger als Patient No. 1) hatte. Hier wurde ebenfalls beginnende AD diagnostiziert. Das neuropsychologische Profil ist dem vorhergehenden sehr ähnlich (vgl. Abb. 30).

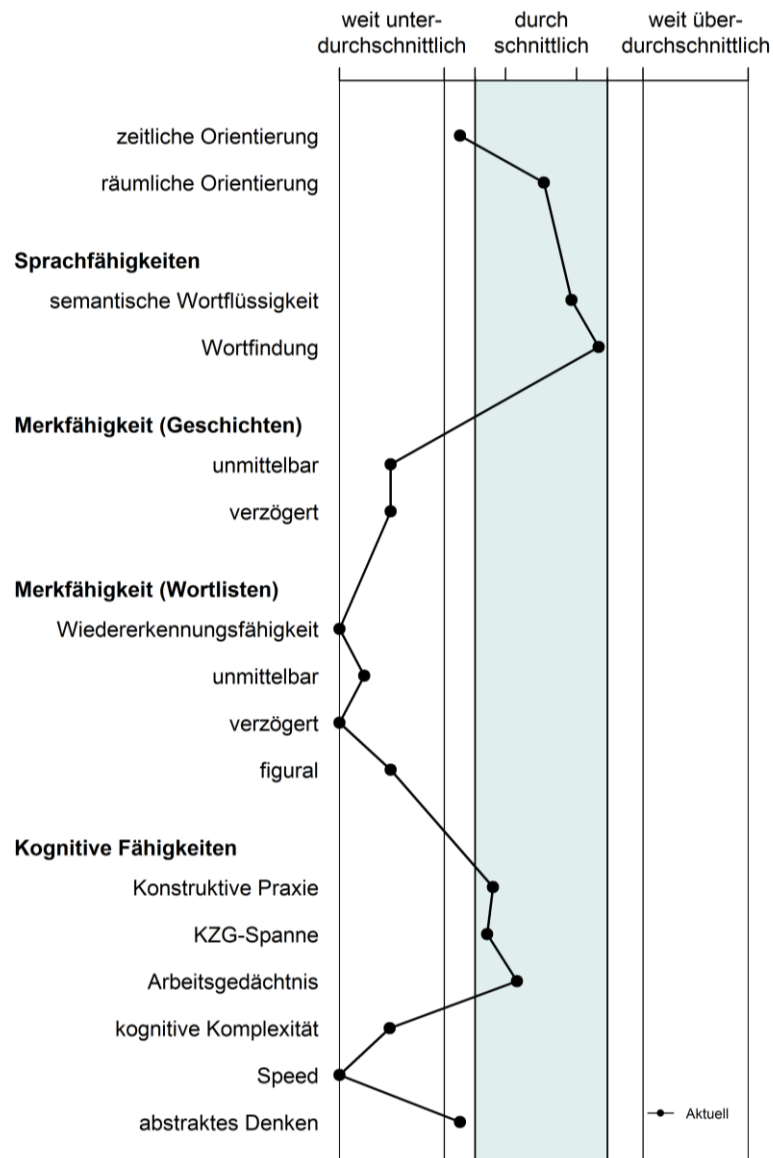


Abb. 32: Das neuropsychologische Profil von der Patientin No. 2 - Alter: 74 Jahre; Geschlecht: weiblich; MMSE: 22 Punkte, Anzahl der Bildungsjahre: 12, Beruf: Krankengymnastin, Diagnose: beginnende AD.

Hier sehen wir ebenfalls weit unterdurchschnittliche Werte in den meisten Gedächtnisdomänen (unmittelbare und verzögerte Merkfähigkeit des einfachen und komplexen verbalen Materials, Wiedererkennen und figurale Merkfähigkeit), weit unterdurchschnittliche Werte im Bereich der exekutiven Funktionen (kognitive Komplexität und Informationsverarbeitungs-

geschwindigkeit/Speed). Auch unterdurchschnittliche Ergebnisse im Bereich der zeitlichen Orientierung und des abstrakten Denkens im Vergleich zur Altersnorm hatte diese Patientin erzielt.

Die PET-Aufnahme dieser Patientin bietet im Vergleich zu der Aufnahme davor ein ganz anderes Bild, das für eine weniger ausgeprägte Hirnatrophie spricht (vgl. Abb. 33). Hier sehen wir, dass der frontale Kortex viel besser durchblutet ist, die Seitenventrikel nur gering erweitert und im temporoparietalen Bereich eine größere Anzahl der neuronalen Verbindungen erhalten ist.

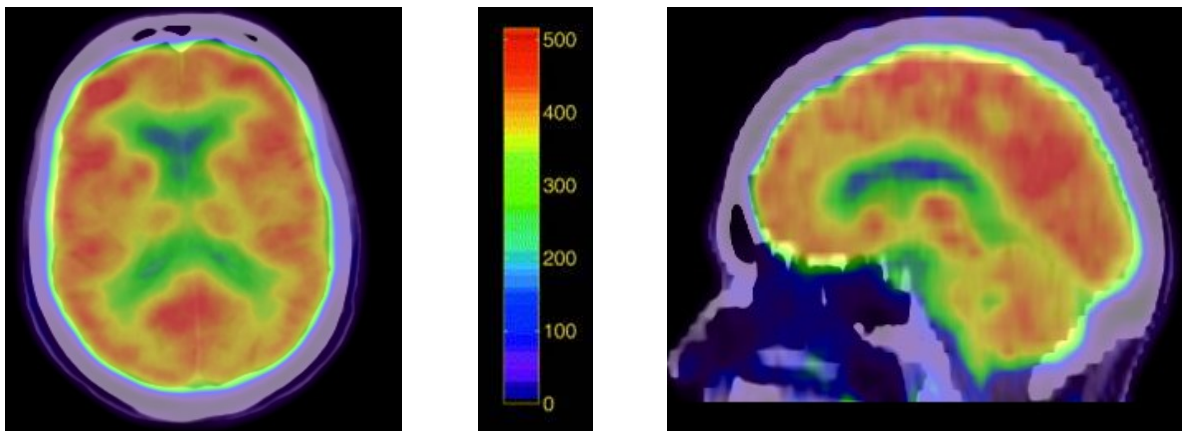


Abb. 33: Patientin No. 2. Axialer und sagittaler Schnitt der PET-Aufnahme. Die Durchblutungswerte in ml/100 g/min sind entsprechend der Skala farbkodiert.

Die beiden oben gezeigten Beispiele veranschaulichen den Zusammenhang zwischen der zerebralen und der CR, indem die CR (Bildung, berufliche Komplexität) mit dem Glukosemetabolismus invers korrelieren; die Probanden jedoch bei unterschiedlichem Grad der neurodegenerativen Veränderungen ähnliche kognitive Einbußen zeigen. So lässt sich vermuten, dass der Patient No. 1 aufgrund seiner CR (Beruf: Physiker, Bildung: 18 Bildungsjahre) die bestehenden atrophischen Veränderungen länger kompensieren konnte, bevor die kognitiven Defizite auffällig wurden. Die Patientin No. 2 hingegen konnte mit einer im Vergleich niedrigeren CR (Beruf: Krankengymnastin, Bildung: 12 Bildungsjahre) weniger Hirnatrophie kompensieren und zeigte kognitive Defizite, die für AD typisch sind, schon früher, bei gering fortgeschrittener Neurodegeneration.

Literaturverzeichnis

- Adler, N. E., Boyce, T., Chesney, M. A., Cohen, S., Folkman, S., . . . Syme, S. L. (1994). Socioeconomic status and health: the challenge of the gradient. *American Psychologist, 49*, 15-24.
- Aebi, C. (2002). Validierung der neuropsychologischen Testbatterie CERAD-NP: eine Multi-Center-Studie. . *Dissertation*.
- Agartz, I., Momenan, R., Rawlings, R. R., Kerich, M. J., & Hommer, D. W. (1999). Hippocampal volume in patients with alcohol dependence. *Archives of General Psychiatry, 56*, 356-363.
- Albert, M. S. (1996). Cognitive and neurobiologic markers of early Alzheimer disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 93*, 13547-13551. doi: 10.1073/pnas.93.24.13547
- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., . . . Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia, 7*(3), 270-279.
- Albert, S. M., & Teresi, J. A. (1999). Reading Ability, Education, and Cognitive Status Assessment Among Older Adults in Harlem, New York City. *American Journal of Public Health, 9*, 95-97.
- Albin, R. L., Minoshima, S., D'Amato, C. J., Frey, K. A., Kuhl, D. A., & Sima, A. A. F. (1996). Fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in diffuse Lewy body disease. *Neurology, 47*, 462 - 466.
- Alexander, G. E., MFurey, M. L., Grady, C. L., Pietrini, P., Brady, D. R., Mentis, M. J., & Schapiro, M. B. (1997). Association of Premorbid Intellectual Function With Cerebral Metabolism in Alzheimer's Disease: Implications for the Cognitive Reserve Hypothesis. *American Journal of Psychiatry, 154* (2), 165-172.
- Alladi, S., Arnold, R., Mitchell, J., Nestor, P. J., & Hodges, J. R. (2006). Mild cognitive impairment: applicability of research criteria in a memory clinic and characterization of cognitive profile. *Psychological Medicine, 36*, 507-515. doi: 10.1017/S0033291705006744
- American Psychiatric Association. (1980). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Washington, DC: Weinheim-Basel, Beltz-Verlag, 1989.
- Amieva, H., Mokri, H., Le Goff, M., Meillon, C., Jacqmin-Gadda, H., Foubert-Samier, A., . . . Dartigue, J.-F. (2014). Compensatory mechanisms in higher-educated subjects with Alzheimer's disease: a study of 20 years of cognitive decline. *Brain, 137*, 1167-1175. doi: 10.1093/brain/awu035
- Anchisi, D., Kerrouche, N., Kalbe, E., Beuthien-Beumann, B., Cappa, S., Lenz, O., . . . Perani, D. (2005). Heterogeneity of Brain Glucose Metabolism in Mild Cognitive Impairment and Clinical Progression to Alzheimer Disease. *Archives of Neurology, 62*, 1728-1733.

- Andel, R., Crowe, M., Pedersen, N. L., Mortimer, J., Crimmins, E., Johansson, B., & Gatz, M. (2005). Complexity of work and risk of Alzheimer's disease: a population-based study of Swedish twins. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, *60*(5), 251-258.
- Andrejeva, N., Knebel, M., Dos Santos, V., Schmidt, J., Herold, C. J., Tudoran, R., . . . Schröder, J. (2016). Neurocognitive deficits and effects of cognitive reserve in mild cognitive impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *41*, 199-209. doi: 10.1159/000443791
- Anttila, T., Helkala, E. L., Kivipelto, M., Hallikainen, M., Alhainen, K., Heinonen, H., . . . Nissinen, A. (2002). Midlife income, occupation, APOE status, and dementia: a population-based study. *Neurology*, *59*(6), 887-893.
- Apostolova, L. G., & Cummings, J. L. (2007). Neuropsychiatric manifestations in mild cognitive impairment: The systematic review of the literature. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *25*, 115-126.
- Appelman, A. P., Vincken, K. L., van der Graaf, Y., Vlek, A. L., Witkamp, T. D., Mali, W. P., . . . Group, S. S. (2010). White matter lesions and lacunar infarcts are independently and differently associated with brain atrophy: the SMART-MR study. *Cerebrovascular Diseases*, *29*(1), 28-35. doi: 10.1159/000255971
- Arenaza-Urquijo, E. M., Landeau, B., La Joie, R., Mevel, K., Mézenge, F., Perrotin, A., . . . Chételat, G. (2013). Relationships between years of education and gray matter volume, metabolism and functional connectivity in healthy elders. *NeuroImage*, *83*, 450-457.
- Arenaza-Urquijo, E. M., Wirth, M., Gonneaud, J., Bejanin, A., Mutlu, J., Mézenge, F., . . . Chételat, G. (2015). *Associations Between Years of Education, Aβ Deposition and Metabolism in Cognitively Normal Older Adults, Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: Evidence for Reserve*. Paper presented at the Alzheimer's Association International Conference (AAIC) Washinton D.C. . Oral Presentation retrieved from
- Arendt, T., Brückner, M. K., Gertz, H. J., & Marcova, L. (1998). Cortical distribution of neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease matches the pattern of neurones that retain their capacity of plastic remodelling in the adult brain. *Neuroscience*, *83*, 991-1002.
- Artero, S., Petersen, R., Touchon, J., & Ritchie, K. (2006). Revised criteria for mild cognitive impairment: validation within a longitudinal population study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *22*, 465-470.
- Bäckman, L., Jones, S., Berger, A.-K., Jonsson Laukka, E., & Small, B. J. (2005). Cognitive impairment in preclinical Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Neuropsychology*, *19*, 520-531.
- Backman, L., Small, B. J., & Fratiglioni, L. (2001). Stability of the preclinical episodic memory deficit in Alzheimer's disease. *Brain*, *124*, 96-102.
- Ball, M. J. (1978). Topographic distribution of neurofibrillary tangles and granulovacuolar degeneration in hippocampal cortex of aging and demented studies. *Neuropathologica*, *42*(73-80).

- Ball, M. J., Fisman, M., Hachinski, V., Blume, W., Fox, A., Kral, V. A., . . . Merskey, H. (1985). A new definition of Alzheimer's disease: a hippocampal dementia. *Lancet*, *1*(8419), 14-16.
- Baltes, M. M., Kuhl, K. P., & Sowarka, D. (1992). Testing for limits of cognitive reserve capacity: A promising strategy for early diagnosis of dementia? . *Journal of Gerontology*, *47*, 165-167.
- Baltes, P. B., & Kliegl, R. (1992). Further testing of limits of cognitive plasticity: Negative age differences in a mnemonic skill are robust. *Developmental Psychology*, *28*, 121-125.
- Barnes, D. E., Cauley, J. A., Lui, L. Y., Fink, H. A., McCulloch, C., Stone, K. L., & Yaffe, K. (2007). Women who maintain optimal cognitive function into old age. *Journal of the American Geriatrics Society*, *55*, 259-264.
- Barnes, D. E., Tager, I. B., Satariano, W. A., & Yaffe, K. (2004). The relationship between literacy and cognition in well-educated elders. *Journals of Gerontology, Series A*, *59*(4), 390-395.
- Barnes, J., Whitwell, J. L., Frost, C., & al., e. (2006). Measurements of the amygdala and hippocampus in pathologically confirmed Alzheimer disease and frontotemporal lobar degeneration. *Archives of Neurology*, *63*, 1434-1439.
- Barnes, L. L., Mendes de Leon, C. F., Wilson, R. S., Bienias, J. L., & Evans, D. A. (2004). Social resources and cognitive decline in a population of older African Americans and whites. *Neurology*, *63*, 2322-2326.
- Barona, A., Reynolds, C. R., & Chastain, R. (1984). A demographically based index of premorbid intelligence for the WAIS-R. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *52*(5), 885-887.
- Barth, S., Schönknecht, P., Pantel, J., & Schröder, J. (2005). Neuropsychologische Profile in der Demenzdiagnostik: Eine Untersuchung mit der CERAD-NP-Testbatterie. *Fortschritte Neurologie Psychiatrie*, *73*(10), 568-576.
- Bartrés-Faz, D., & Arenaza-Urquijo, E. M. (2011). Structural and Functional Imaging Correlates of Cognitive and Brain Reserve Hypotheses in Healthy and Pathological Aging. *Brain Topography*, *24*, 340-357. doi: 10.1007/s10548-011-0195-9
- Bartzokis, G. (2004). Age-related myelin breakdown: a developmental model of cognitive decline and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, *25*, 5-18.
- Barulli, D., & Stern, Y. (2013). Efficiency, capacity, compensation, maintenance, plasticity: emerging concepts in cognitive reserve. *Trends in Cognitive Sciences*, *17*(10), 502-509.
- Barulli, D. J., Rakitin, B. C., Lemaire, P., & Stern, Y. (2013). The influence of cognitive reserve on strategy selection in normal aging. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *19*, 1-4.
- Bassuk, S. S., Glass, T.A., Berkman, L.F. . (1999). Social disengagement and incident cognitive decline in community-dwelling elderly persons. *Annals of Internal Medicine*, *131*, 165-173.
- Bastin, C., Yakushev, I., Bahri, M. A., Fellgiebel, A., Eustache, F., Landeau, B., . . . Salmon, E. (2012). Cognitive reserve impacts on inter-individual variability in resting-state cerebral metabolism in normal aging. *NeuroImage*, *63*, 713-722.

- Bennett, D. A., Schneider, J. A., Bienias, J. L., Evans, D. A., & Wilson, R. S. (2005). Mild cognitive impairment is related to Alzheimer disease pathology and cerebral infarctions. *Neurology*, *64*, 834-841.
- Bennett, D. A., Schneider, J. A., Tang, Y., Arnold, S. E., & Wilson, R. S. (2006). The effect of social networks on the relation between Alzheimer's disease pathology and level of cognitive function in old people: a longitudinal cohort study. *Lancet Neurology*, *5*, 406-412.
- Bennett, D. A., Schneider, J. A., Wilson, R. S., Bienias, J. L., & Arnold, S. E. (2005). Education modifies the association of amyloid but not tangles with cognitive function. *Neurology*, *65*, 953-955.
- Bennett, D. A., Wilson, R. S., Schneider, J. A., Evans, D. A., Mendes de Leon, C. F., Arnold, S. E., . . . Bienias, J. L. (2003). Education modifies the relation of AD pathology to level of cognitive function in older persons. *Neurology*, *60*, 1909-1915. doi: 0.1212/01.WNL.0000069923.64550.9F
- Berkman, L. F. (1986). The association between educational attainment and mental status examinations: Of etiologic significance for senile dementias or not? . *Journal of Chronic Diseases*, *39*, 171-174.
- Berlingeri, M., Danelli, L., Bottini, G., Sberna, M., & Paulesu, E. (2013). Reassessing the HAROLD model: is the hemispheric asymmetry reduction in older adults a special case of compensatory-related utilisation of neural circuits? *Experimental Brain Research*, *224*, 393-410.
- Betancourt, L. M., Avants, B., Farah, M. J., Brodsky, N. L., Wu, J., Ashtari, M., & Hurt, H. (2015). Effect of socioeconomic status (SES) disparity on neural development in female African-American infants at age 1 month. *Developmental Science*, 1-10. doi: 10.1111/desc.12344
- Bickel, H. (2012). Epidemiologie und Gesundheitsökonomie. In C.-W. Wallesch & H. Förstl (Eds.), *Demenzen* (Vol. 2. überarbeitete Auflage, pp. 18-35). Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
- Blair, J. R., & Spreen, O. (1989). Predicting premorbid IQ: A revision of the National Adult Reading Test *The Clinical Neuropsychologist*, *3*, 129-136.
- Blennow, K., & Hampel, H. (2003). CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet Neurology*, *2*, 605-613.
- Bondi, M. W., Monsch, A. U., Butters, N., Salmon, D. P., & Paulsen, J. S. (1993). Utility of a modified version of the Wisconsin Card Sorting Test in the detection of dementia of the Alzheimer type. *Clinical Neuropsychologist*, *7*, 161-170.
- Bonne, O., Brandes, D., Gilboa, A., Gomori, J.M., Shenton, M.E., Pitman, R.K., Shalev, A.Y. (2001). Longitudinal MRI study of hippocampal volume in trauma survivors with PTSD. *American Journal of Psychiatry*, *158*(8), 1248-1251.
- Boots, E. A., Schultz, S. A., Almeida, R. P., Oh, J. M., Kosciak, R. L., Dowling, M. N., . . . Okonkwo, O. C. (2015). Occupational Complexity and Cognitive Reserve in a Middle-Aged Cohort at Risk for Alzheimer's Disease. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *30*, 634-642.

- Bowler, J. V., Munoz, D. G., Merskey, H., & Hachinski, V. (1998). Factors affecting the age of onset and rate of progression of Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *65*(2), 184-190.
- Bozoki, A., Giordani, B., Heidebrink, J. L., Berent, S., & Foster, N. L. (2001). Mild cognitive impairments predict dementia in nondemented elderly patients with memory loss. *Archives of Neurology*, *58*, 411-416.
- Braak, H., & Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathologica*, *82*, 239-259.
- Braak, H., & Braak, E. (1996). Evolution of the neuropathology of Alzheimer's disease. *Acta Neurologica Scandinavica Suppl.*, *165*, 3-12.
- Braak, H., Braak, E., & Bohl, J. (1993). Staging of Alzheimer-related cortical destruction. *European Neurology*, *33*(6), 403-408.
- Brain-Development-Cooperative-Group. (2012). Total and regional brain volumes in a population-based normative sample from 4 to 18 years: the NIH MRI Study of Normal Brain Development. *Cerebral Cortex*, *22*(1), 1-12.
- Bralten, J., Arias-Vásquez, A., Makkinje, R., Veltman, J. A., Brunner, H. G., Fernández, G., . . . Franke, B. (2011). Association of the Alzheimer's gene SORL1 with hippocampal volume in young, healthy adults. *American Journal of Psychiatry*, *168*(10), 1083-1089. doi: 10.1176/appi.ajp.2011.10101509
- Brauns, H., & Steinmann, S. (1999). Educational Reform in France, West-Germany, and the United Kingdom. Updating the CASMIN Educational Classification. In ZUMA-Nachrichten (Ed.), *23. Jahrgang* (Vol. 44, pp. 7-45). Mannheim.
- Braveman, P. A., Cubbin, C., Egerter, S., Chideya, S., Marchi, K. S., Metzler, M., & Posner, S. (2005). Socioeconomic status in health research: one size does not fit all. *Journal of the American Medical Association*, *294*(22), 2879-2888. doi: 10.1001/jama.294.22.2879
- Brayne, C., ECLIPSE Collaborative Members, Ince, P. G., Keage, H. A., McKeith, I. G., Matthews, F. E., . . . Sulkava, R. (2010). Education, the brain and dementia: neuroprotection or compensation? *Brain*, *133*, 2210-2216.
- Bremner, J. D., Randall, P., Vermetten, E., Staib, L., Bronen, R. A., Mazure, C., . . . Charney, D. S. (1997). Magnetic Resonance Imaging-Based Measurement of Hippocampal Volume in Posttraumatic Stress Disorder Related to Childhood Physical and Sexual Abuse—A Preliminary Report. *Biological Psychiatry*, *41*(1), 23-32.
- Bremner, J. D., Southwick, S. M., Darnell, A., & Charney, D. S. (1996). Chronic PTSD in Vietnam combat veterans: course of illness and substance abuse. *American Journal of Psychiatry*, *153*, 369-375
- Brown, J., Cooper-Kuhn, C. M., Kempermann, G., Van Praag, H., Winkler, J., Gage, F. H., & Kuhn, H. G. (2003). Enriched environment and physical activity stimulate hippocampal but not olfactory bulb neurogenesis. *European Journal of Neurosciences*, *17*, 2042-2046.

- Bruandet, A., Richard, F., Bombois, S., Maurage, C. A., Masse, I., Amouyel, P., & Pasquier, F. (2008). Cognitive Decline and Survival in Alzheimer's Disease according to Education Level. *Dementia and Geriatrics Cognitive Disorders*, *25*, 74-80. doi: 10.1159/000111693
- Brun, A., & Gustafson, L. (1976). Distribution of cerebral degeneration in Alzheimer's disease. *Arch Psychiatr Nervenkr*, *223*, 15-33.
- Bruscoli, M., & S., L. (2004). Is MCI really just early dementia? A systematic review of conversion studies. *International Psychogeriatrics*, *16*, 129-140.
- Buckner, R. L., Sepulcre, J., Talukdar, T., Krienen, F. M., Liu, H., Hedden, T., . . . Johnson, K. A. (2009). Cortical hubs revealed by intrinsic functional connectivity: Mapping, assessment of stability, and relation to Alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience*, *29*(6), 1860-1873.
- Buckner, R. L., Snyder, A. Z., Shannon, B. J., LaRossa, G., Sachs, R., Fotenos, A. F., . . . Mintun, M. A. (2005). Molecular, structural, and functional characterization of Alzheimer's disease: Evidence for a relationship between default activity, amyloid, and memory. *Journal of Neuroscience*, *25*(34), 7709-7717.
- Busse, A., Bischkopf, J., Riedel-Heller, S. G., & Angermeyer, M. C. (2003). Mild cognitive impairment: prevalence and incidence according to different diagnostic criteria Results of the Leipzig Longitudinal Study of the Aged (LEILA75+). *British journal of Psychiatry*, *182*, 449-454.
- Busse, A., Hensel, A., Gühne, U., Angermeyer, M. C., & Riedel-Heller, S. G. (2006). Mild cognitive impairment Long-term course of four clinical subtypes. *Neurology*, *67*, 2176-2185.
- Caamano-Isorna, F., Corral, M., Montes-Martinez, A., & Takkouche, B. (2006). Education and Dementia: A Meta-Analytic Study. *Neuroepidemiology*, *26*, 226-232.
- Cabeza, R. (2002). Hemispheric asymmetry reduction in old adults: The HAROLD model. *Psychology and Aging*, *17*, 85-100.
- Cabeza, R., Anderson N.D., Locantore, J. K., & McIntosh, A. R. (2002). Aging Gracefully: Compensatory Brain Activity in High-Performing Older Adults *NeuroImage*, *17*, 1394-1402 doi: 10.1006/nimg.2002.1280
- Cabeza, R., Grady, C. L., Nyberg, L., McIntosh, A. R., Tulving, E., Kapur, S., . . . Craik, F. I. (1997). Age-related differences in neural activity during memory encoding and retrieval: a positron emission tomography study. *Journal of Neuroscience*, *17*, 391-400
- Cairns, N. J., Bigio, E. H., Mackenzie, I. R., Neumann, M., Lee, V. M., Hatanpaa, K. J., . . . Degeneration, C. f. F. L. (2007). Neuropathologic diagnostic and nosologic criteria for frontotemporal lobar degeneration: consensus of the Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration. *Acta Neuropathologica*, *114*, 5-22.
- Capron, C., & Duyme, M. (1989). Assessment of effects of socioeconomic status on IQ in a full cross-fostering study. *Nature*, *340*, 552-554.
- Carreiras, M., Seghier, M.L., Baquero, S., Estevez, A., Lozano, A., Devlin, J.T., Price, C.J. (2009). An anatomical signature for literacy. *Nature*, *461*, 983-986.

- Chan, R. C. K., Wang, Y., Wang, L., Chen, E. Y. H., Manschreck, T. C., Li, Z., & al., e. (2009). Neurological soft signs and their relationships to neurocognitive functions: a re-visit with the structural equation modeling design *PLoSOne*, *4*(12), e8469. doi: 10.1371/journal.pone.0008469
- Chan, R. C. K., Xu, T., Li, H. J., Zhao, Q., Liu, H. H., Wang, Y., & al., e. (2011). Neurological abnormalities and neurocognitive functions in healthy elderly people :a structural equation modeling analysis. *Behav Brain Funct*, *7*(32).
- Chandler, M. J., Lacritz, L. H., Hynan, L. S., Barnard, B. A., Allen, G., Deschner, M., Weiner, M.F., , & Cullum, C. M. (2005). A total score for the CERAD neuropsychological battery. *Neurology*, *65*, 102-106. doi: 10.1212/01.wnl.0000167607.63000.38
- Chen, H., Lin, L. C., Yu, L., Liu, Y. F., Kuo, Y. M., Huang, A. M., . . . Jen, C. J. (2008). Treadmill exercise enhances passive avoidance learning in rats: the role of down-regulated serotonin system in the limbic system. *Neurobiology of Learning and Memory*, *89*(4), 489-496.
- Chen, P., Ratcliff, G., Belle, S. H., Cauley, J. A., DeKosky, S. T., & Ganguli, M. (2001). Patterns of Cognitive Decline in Presymptomatic Alzheimer Disease. *Archives of General Psychiatry*, *58*, 853-858.
- Chen, X., Wen, W., Anstey, K. J., & Sachdev, P. S. (2006). Effects of cerebrovascular risk factors on gray matter volume in adults aged 60-64 years: a voxel-based morphometric study. *Psychiatry Research*, *147*(2-3), 105-114. doi: 10.1016/j.psychresns.2006.01.009
- Cheng, Y. Q., Xu, J., Chai, P., Li, H. J., Luo, C. R., Yang, T., . . . Xu, L. (2010). Brain volume alteration and the correlations with the clinical characteristics in drug-naïve first-episode MDD patients: a voxel-based morphometry study. *Neuroscience Letters*, *480*(1), 30-34.
- Chetelat, G., Desgranges, B., De La Sayette, V., Viader, F., Eustache, F., & Baron, J. C. (2003). Mild cognitive impairment: can FDG-PET predict who is to rapidly convert to Alzheimer's disease? *Neurology*, *60*, 1374-1377.
- Coffey, C. E., Saxton, J. A., Ratcliff, G., Bryan, R. N., & Lucke, J. F. (1999). Relation of education to brain size in normal aging: implications for the reserve hypothesis. *Neurology*, *53*, 189-196.
- Cohen, S., Doyle, W. J., & Baum, A. (2006). Socioeconomic status is associated with stress hormones. *Psychosomatic Medicine*, *68*, 414-420.
- Colcombe, S. J., Erickson, K. I., Scalf, P. E., Kim, J. S., Prakash, R., McAuley, E., . . . Kramer, A. F. (2006). Aerobic Exercise Training Increases Brain Volume in Aging Humans. *Journal of Gerontology: MEDICAL SCIENCES*, *61A*(11), 1166-1170.
- Colombo, M., Fernandez, T., Nakamura, K., & Gross, C. G. (1998). Functional differentiation along the anterior-posterior axis of the hippocampus in monkeys. *80*, *2*, 1002-1005.
- Convit, A., de Leon, M. J., Tarshish, C., de Santi, S., Tsui, W., Rusinek, H., & George, A. (1997). Specific hippocampal volume reductions in individuals at risk for Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, *18*, 131-138.

- Corder, E. H., Saunders, A. M., Strittmatter, W. J., Schmechel, D. E., Gaskell, P. C., Small, G. W., . . . Pericak-Vance, M. A. (1993). Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*, *261*, 921-923.
- Craik, F. I. (2006). Brain-behavior relations across the lifespan: A commentary. *Neuroscience Biobehavior Review*, *30*, 885-892.
- Crawford, J. R., Allan, K. M., Cochrane, R. H. B., & Parker, D. M. (1990). Assessing the validity of NART-estimated premorbid IQs in the individual case. *British Journal of Clinical Psychology*, *29*, 435-436.
- Crawford, J. R., Deary, I. J., Starr, J. M., & Whalley, L. J. (2001). The NART as an index of prior intellectual functioning: A retrospective validity study covering a 66-year-interval. *Psychological Medicine*, *31*, 451-458.
- Crawford, J. R., Stewart, L. E., Cochrane, R. H. B., Parker, D. M., & Besson, J. A. O. (1989). Construct validity of the National Adult Reading Test: A factor analytic study. *Personality and Individual Differences*, *10*, 585-587.
- Csernansky, J. G., Hamstra, J., Wang, L., McKeel, D., Price, J. L., Gado, M., & Morris, J. C. (2004). Correlations between antemortem hippocampal volume and postmortem neuropathology in AD subjects. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, *18*, 190-195.
- Czernochowski, D., Fabiani, M., & Friedman, D. (2008). Use it or lose it? SES mitigates age-related decline in a recency/recognition task. *Neurobiology of Aging*, *29*, 945-958.
- Damian, M., Hausner, L., Jekel, K., Richter, M., Froelich, L., Almkvist, O., . . . Visser, P. J. (2013). Single-Domain Amnesic Mild Cognitive Impairment Identified by Cluster Analysis Predicts Alzheimer's Disease in the European Prospective DESCRIPA Study. *Dementia and Geriatrics Cognitive Disorders*, *36*, 1-19. doi: 10.1159/000348354
- Davidson, R. J. (1995). Brain asymmetry. In K. Hugdahl (Ed.), *Cerebral Asymmetry, Emotion, and Affective Style* (pp. 361-387). Cambridge, MA The MIT Press.
- Davidson, R. J. (1998). Anterior electrophysiological asymmetries, emotion, and depression: conceptual and methodological conundrums. *Psychophysiology*, *35*(5), 607-614.
- Davis, D. G., Schmitt, F. A., Wekstein, D. R., & Markesbery, W. R. (1999). Alzheimer neuropathologic alterations in aged cognitively normal subjects. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, *58*, 376-388.
- Davis, P. C., Gearing, M., Gray, L., Mirra, S. S., Morris, J. C., Edland, S. D., . . . Heyman, A. (1995). The CERAD experience, Part VIII: Neuroimaging-neuropathology correlates of temporal lobe changes in Alzheimer's disease. *Neurology*, *45*, 178-179.
- Davis, S. W., Dennis, N. A., Fleck, M. S., Daselaar, S. M., & Cabeza, R. (2008). Que PASA?: The posterior-anterior shift in aging *Cerebral Cortex*, *18*, 1201-1209.
- Dawson, G., Frey, K., Panagiotides, H., Osterling, J., & Hessler, D. (1997). Infants of depressed mothers exhibit atypical frontal brain activity: a replication and extension of previous findings. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *38*(2), 179-186.

- De Jager, C. A., Hogervorst, E., Combrinck, M., & Budge, M. M. (2003). Sensitivity and specificity of neuropsychological tests for mild cognitive impairment, vascular cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Psychological Medicine, 33*, 1039-1050.
- de Leon, M. J., Convit, A., Wolf, O. T., Tarshish, C. Y., De Santi, S., Rusinek, H., . . . Fowler, J. (2001). Prediction of cognitive decline in normal elderly subjects with 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron-emission tomography (FDG/PET). *PNAS, 98*(19), 10966–10971
- de Leon, M. J., Ferris, S. H., George, A., Reisberg, B., Christman, D. R., Kricheff, I. I., & Wolf, A. P. (1983). Computed tomography and positron emission transaxial tomography evaluations of normal aging and Alzheimer's disease. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 3*, 391-394.
- de Leon, M. J., McRae, T., Rusinek, H., Convit, A., De Santi, S., Tarshish C, . . . Wisniewski, H. M. (1997). Cortisol reduces hippocampal glucose metabolism in normal elderly but not in Alzheimer's disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 82*, 3251-3259.
- De Santi, S., de Leon, M. J., Rusinek, H., Convit, A., Tarshish, C. Y., Roche, A., . . . Fowler, J. (2001). Hippocampal formation glucose metabolism and volume losses in MCI and AD. *Neurobiology of Aging, 22*, 529-539.
- Dean, D. C., Jerskey, B. A., Chen, K., Protas, H., Thiyyagura, P., Roontiva, A., . . . Reiman, E. M. (2014). Brain differences in infants at differential genetic risk for late-onset Alzheimer disease: a cross-sectional imaging study. *JAMA Neurology, 71*(1), 11-22. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.4544
- Deary, I. J., Pattie, A., & Starr, J. M. (2013). The Stability of Intelligence From Age 11 to Age 90 Years: The Lothian Birth Cohort of 1921. *Psychological Science, 24*(12), 2361-2368. doi: 10.1177/0956797613486487
- Deary, I. J., Whalley, L. J., & Starr, J. M. (2009). A lifetime of intelligence: follow-up studies of the Scottish Mental Surveys of 1932 and 1947. Washington, D.C. : American Psychological Association.
- Dekhtyar, S., Wang, H.-X., Scott, K., Goodman, A., Koupil, I., & Herlitz, A. (2015). A Life-Course Study of Cognitive Reserve in Dementia—From Childhood to Old Age. *American Journal of Geriatric Psychiatry Psychiatry 23:*, 23, 885-896.
- DeKosky, S. T., Ikonomic, M. D., & Gandy, S. (2010). Traumatic brain injury-football, warfare, and long-term effects. *New England Journal of Medicine, 363*, 1293-1296.
- Del Ser, T., Hachinski, V., Merskey, H., & Munoz, D. G. (1999). An autopsy-verified study of the effect of education on degenerative dementia. *Brain, 122*(12), 2309-2319.
- Desgranges, B., Baron, J.-C., de la Sayette, V., Petit-Taboué, M.-C., Benali, K., Landeau, B., . . . Eustache, F. (1998). The neural substrates of memory systems impairment in Alzheimer's disease. A PET study of resting brain glucose utilization. *Brain, 121*, 611-631.
- Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, P. u. N., & Neurologie, D. G. f. (2016). *S3-Leitlinie "Demenzen"*. Retrieved from http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/II_demenz/II-demenz-kurz-170210.pdf.

- Dolcos, F., Rice, H. J., & Cabeza, R. (2002). Hemispheric asymmetry and aging: right hemisphere decline or asymmetry reduction. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *26*, 819-825.
- Dos Santos, V., Thomann, P. A., Wüstenberg, T., Seidl, U., Essig, M., & Schröder, J. (2010). Morphological Cerebral Correlates of CERAD Test Performance in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, *23*, 1-10. doi: 10.3233/JAD-2010-100156
- Dotson, V. M., Davatzikos, C., Kraut, M. A., & Resnick, S. M. (2009). Depressive symptoms and brain volumes in older adults: a longitudinal magnetic resonance imaging study. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, *34*, 367-375.
- Douaud, G., Groves, A. R., Tamnes, C. K., Westlye, L. T., Duffa, E. P., Engvig, A., . . . Johansen-Berg, H. (2014). A common brain network links development, aging, and vulnerability to disease. *PNAS*. doi: 10.1073/pnas.1410378111
- Draganski, B., & May, A. (2008). Training-induced structural changes in the adult human brain. *Behavioural Brain Research*, *192*, 137-142.
- Driscoll, I., Resnick, S. M., Troncoso, J. C., An, Y., O'Brien, R., & Zonderman, A. B. (2006). Impact of Alzheimer's Pathology on Cognitive Trajectories in Nondemented Elderly. *Annals of Neurology*, *60*, 688-695.
- Drzezga, A., Lautenschlager, N., Siebner, H., Riemenschneider, M., Willoch, F., Minoshima, S., . . . Kurz, A. (2003). Cerebral metabolic changes accompanying conversion of mild cognitive impairment into Alzheimer's disease: a PET follow-up study. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, *30*(8), 1104-1113. doi: 10.1007/s00259-003-1194-1
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Dekosky, S. T., Barberger-Gateau, P., Cummings, J., . . . Scheltens, P. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurology*, *6*, 734-746.
- Duncan, G. J., & Magnuson, K. A. (2003). Off with Hollingshead: socioeconomic resources, parenting, and child development In M. H. Bornstein & R. H. Bradley (Eds.), *Socioeconomic Status, Parenting, and Child Development* (pp. 83-106): Lawrence Erlbaum Associates.
- Duncan, G. J., Yeung, W. J., Brooks-Gunn, J., & Smith, J. R. (1998). How Much Does Childhood Poverty Affect the Life Chances of Children? *American Sociological Review*, *63*(3), 406-423.
- Duyckaerts, C., Hauw, J. J., Piette, F., Rainsard, C., Poulin, V., Berthaux, P., & Escourrolle, R. (1985). Cortical atrophy in senile dementia of Alzheimer's type is mainly due to a decrease in cortical length. *Acta Neuropathologica (Berlin)*, *66*, 72-74.
- Edwards, E. R., Spira, A. P., Barnes, D. E., & Yaffe, K. (2009). Neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment: differences by subtype and progression to dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *24*, 716-722. doi: 10.1002/gps.2187
- Ehrensperger, M. M., Bläsi, S., Hafner, M., Sollberger, M., & Monsch, A. U. (2012). Neue Diagnosekriterien für die Alzheimer-Krankheit - Bedeutung für die Praxis. *Psychiatrie & Neurologie*, *3*, 17-21.

- Erickson, K. I., Prakash, R. S., Voss, M. W., Chaddock, L., Hu, L., Morris, K. S., . . . Kramer, A. F. (2009). Aerobic Fitness is Associated With Hippocampal Volume in Elderly Humans. *Hippocampus*, *19*(10), 1030-1039.
- Erickson, K. I., Raji, C. A., Lopez, O. L., Becker, J. T., Rosano, C., Newman, A. B., . . . Kuller, L. H. (2010). Physical activity predicts gray matter volume in late adulthood. The Cardiovascular Health Study. *Neurology*, *75*, 1415-1422.
- Erickson, K. I., Voss, M. W., Prakash, R. S., Basak, C., Szabo, A., Chaddock, L., . . . Kramer, A. F. (2011). Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *PNAS*, *108*(7), 3017–3022. doi: 10.1073/pnas.1015950108
- Eriksson, P. S., Perfilieva, E., Bjork-Eriksson, T., Alborn, A. M., Nordborg, C., Peterson, D. A., & Gage, F. H. (1998). Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nature Medicine*, *4*(11), 1313-1317.
- Erkinjuntti, T., Ostbye, T., Steenhuis, R., & Hachinski, V. (1997). The effect of different diagnostic criteria on the prevalence of dementia *The New England Journal of Medicine*, *337*, 1667-1674.
- EuroCoDe (Producer). (2011). Prevalence of dementia in Europe. Alzheimer Europe 2011. Retrieved from <http://www.alzheimer-europe.org/EN/Research/European-Collaboration-on-Dementia>; Stand: 25.02.2012
- Evans, D., Hebert, L., Beckett, L., Scherr, P., Albert, M., Chown, M., . . . Taylor, O. (1997). Education and other measures of socioeconomic status and risk of incidence Alzheimer's disease in a defined population of older persons. *Archives of Neurology*, *54*, 1399-1405.
- Evans, G. W. (2004). The environment of childhood poverty. *American Psychologist*, *59*, 77-92.
- Evans, G. W., & English, K. (2002). The environment of poverty: multiple stressor exposure, psychophysiological stress, and socioemotional adjustment. *Child Development*, *73*, 1238-1248.
- Everson-Rose, S. A., Mendes de Leon, C. F., Bienias, J. L., Wilson, R. S., & Evans, D. A. (2003). Early life conditions and cognitive functioning in later life. *American Journal of Epidemiology*, *158*, 1083–1089.
- Ewers, M., Insel, P. S., Stern, Y., & Weiner, M. W. (2013). Cognitive reserve associated with FDG-PET in preclinical Alzheimer disease. *Neurology*, *80*, 1194–1201. doi: 10.1212/WNL.0b013e31828970c2
- Feldman, H., & Gracon, S. (1996). Alzheimer's disease: symptomatic drugs under development. In S. Gauthier (Ed.), *Clinical Diagnosis and Management of Alzheimer's Disease* (pp. 239-259). London: Martin Dunitz Ltd.
- Felsky, D., Szeszko, P., Yu, L., Honer, W. G., De Jager, P. L., Schneider, J. A., . . . Voineskos, A. N. (2014). The SORL1 gene and convergent neural risk for Alzheimer's disease across the human lifespan. *Molecular Psychiatry*, *19*(10), 1125-1132. doi: 10.1038/mp.2013.142
- Folstein, J. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). „Mini-Mental State“. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, *12*(3), 189-198.

- Foster, N. L., Chase, T. N., Fedio, P., Patronas, N. J., Brooks, R. A., & Di Chiro, G. (1983). Alzheimer's disease: focal cortical changes shown by positron emission tomography. *Neurology*, *33*, 961-965.
- Foster, N. L., Chase, T. N., Mansi, L., , Brooks, R., Fedio, P., Patronas, N. J., & Di Chiro, G. (1984). Cortical abnormalities in Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, *16*, 649-654.
- Foster, N. L., Heidebrink, J. L., Clark, C. M., Jagust, W. J., Arnold, S. E., Barbas, N. R., . . . Minoshima, S. (2007). FDG-PET improves accuracy in distinguishing frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain*, *130*, 2616-2635.
- Fotuhi, M., Do, D., & Jack, C. (2012). Modifiable factors that alter the size of the hippocampus with ageing. *Nature Reviews Neurology*, *8*(4), 189-202. doi: 10.1038/nrneurol.2012.27
- Fratiglioni, L., & Wang, H.-X. (2007). Brain Reserve Hypothesis in Dementia. *Journal of Alzheimer's Disease*, *12*, 11-22.
- Friedland, R. P., Brun, A., & Budinger, T. F. (1985). Pathological and positron emission tomographic correlations in Alzheimer's disease. *Lancet*, *26*, 228.
- Fritsch, T., McClendon, M. J., Smyth, K. A., & Ogrocki, P. K. (2001). Effects of educational attainment and occupational status on cognitive and functional decline in persons with Alzheimer-type dementia. *American Journal of Alzheimers Disease and Other Dementias*, *16*, 369-376.
- Ganguli, M., Dodge, H. H., Chen, P., Belle, S., & DeKosky, S. T. (2000). Ten-year incidence of dementia in a rural elderly US community population: the MoVIES Project. *Neurology*, *54*, 1109-1116.
- Garibotto, V., Borroni, B., Kalbe, E., Herholz K., Salmon, E., Holtoff, V., . . . Perani, D. (2008). Education and occupation as proxies for reserve in aMCI converters and AD. *Neurology*, *71*, 1342-1349.
- Garibotto, V., Borroni, B., Sorbi, S., Cappa, S. F., Padovani, A., & Perani, D. (2012). Education and occupation provide reserve in both ApoE ϵ 4 carrier and noncarrier patients with probable Alzheimer's disease. *Neurological Sciences*, *33*, 1037-1042.
- Garrard P., & Hodges, J. R. (2000). Semantic dementia: Clinical, radiological and pathological perspectives. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *247*, 409-422.
- Gąsecki, D., Kwarciany, M., Nyka, W., & Narkiewicz, K. (2013). Hypertension, Brain Damage and Cognitive Decline. *Current Hypertension Reports*, *15*, 547-558. doi: 10.1007/s11906-013-0398-4
- Gaser, C., & Schlaug, G. (2003). Brain structures differ between musicians and non-musicians. *Journal of Neuroscience*, *23*, 9240-9245.
- Gauthier, S., Reisberg, B., Zaudig, M., Petersen, R. C., Ritchie, K., Broich, K., . . . Winblad, B. (2006). Mild cognitive impairment. *Lancet*, *367*, 1262-1270.
- Geerlings, M. I., Brickman, A. M., Schupf, N., Devanand, D. P., Luchsinger, J. A., Mayeux, R., & Small, S. A. (2012). Depressive symptoms, antidepressant use, and brain volumes on MRI in a population-based cohort of old persons without dementia. *Journal of Alzheimer's Disease*, *30*(1), 75-82. doi: 10.3233/JAD-2012-112009

- Geider, F. J., Rogge, K.-E., & Schaaf, H. P. (1982). *Einstieg in die Faktorenanalyse*. Heidelberg.
- Gilbertson, M. W., Shenton, M. E., Ciszewski, A., Kasai, K., Lasko, N. B., Orr, S. P., & Pitman, R. K. (2002). Smaller hippocampal volume predicts pathologic vulnerability to psychological trauma. *Nature Neuroscience*, *5*(11), 1242-1247.
- Gobbo, O. L., & O'Mara, S. M. (2005). Exercise, but not environmental enrichment, improves learning after kainic acid-induced hippocampal neurodegeneration in association with an increase in brain-derived neurotrophic factor. *Behavioural Brain Research*, *159*(1), 21-26.
- Goodman, E., McEwen, B. S., Dolan, L. M., Schafer-Kalkhoff, T., & Adler, N. E. (2005). Social disadvantage and adolescent stress. *Journal of Adolescent Health*, *37*, 484-492.
- Gorenc-Mahmutaj, L., Degen, C., Wetzel, P., Urbanowitsch, N., Funke, J., & Schröder, J. (2015). The Positivity Effect on the Intensity of Experienced Emotion and Memory Performance in Mild Cognitive Impairment and Dementia. *Dementia Geriatric and Cognitive Disorders Extra*, *3*(3), 233-243. doi: 10.1159/000381537
- Gould, E., & Tanapat, P. (1999). Stress and hippocampal neurogenesis. *Biological Psychiatry*, *46*, 1472-1479.
- Grady, C. L., Haxby, J. V., Horwitz, B., Sundaram, M., Berg, G., Schapiro, M., . . . Rapoport, S. I. (1988). Longitudinal study of the early neuropsychological and cerebral metabolic changes in dementia of the Alzheimer type. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *10*(5), 576-596.
- Grady, C. L., Maisog, J. M., Horwitz, B., Ungerleider, L. G., Mentis, M. J., Salerno, J. A., . . . Haxby, J. V. (1994). Age-related changes in cortical blood flow activation during visual processing of faces and location. *Journal of Neuroscience*, *14*, 1450-1462.
- Graff-Radford N.R., Damasio A.R., Hyman B.T., Hart M.N., Tranel D., Damasio H., & al., e. (1990). Progressive aphasia in a patient with Pick's disease: A neuropsychological, radiologic and anatomic study. *Neurology*, *40*, 620-626.
- Griffin, E. W., Mullally, S., Foley, C., Warmington, S. A., O'Mara, S. M., & Kelly, A. M. (2011). Aerobic exercise improves hippocampal function and increases BDNF in the serum of young adult males. *Physiology & Behaviour*, *104*, 934-941.
- Grober, E., Hall, C. B., Lipton, R. B., Zonderman, A. B., Resnick, S. M., & Kawas, C. (2008). Memory impairment, executive dysfunction, and intellectual decline in preclinical Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *14*, 266-278.
- Grober, E., & Sliwinski, M. (1991). Development and validation of a model for estimating premorbid verbal intelligence in the elderly. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *13*, 933-949.
- Guo, Z., Viitanen, M., Fratiglioni L., & Winblad, B. (1996). Low blood pressure and dementia in elderly people: the Kungsholmen Project. *British Medical Journal*, *312*, 805-808.
- Gurland, B. (1981). The borderlands of dementia: the influence of sociocultural characteristics on rates of dementia occurring in the senium. *Aging*, *15*, 61-84.

- Gurvits, T. M., Shenton, M. E., Hokama, H., Ohta, H., Lasko, N. B., Gilbertson, M. W., . . . Pitman, R. K. (1996). Magnetic Resonance Imaging Study of Hippocampal Volume in Chronic, Combat-Related Posttraumatic Stress Disorder. *Biological Psychiatry*, *40*(11), 1091-1099.
- Haass, C. (2010). Initiation and propagation of neurodegeneration. *Nature Medicine*, *16*, 1201-1204.
- Hackman, D. A., & Farah, M. J. (2009). Socioeconomic status and the developing brain. *Trends in Cognitive Sciences*, *13*(2), 65-73. doi: 10.1016/j.tics.2008.11.003
- Hall, C. B., Derby, C., LeValley, A., Katz, M. J., Verghese, J., & Lipton, R. B. (2007). Education delays accelerated decline on a memory test in persons who develop dementia. *Neurology*, *69*, 1657–1664.
- Han, J. W., Kim, T. H., Lee, S. B., Park, J. H., Lee, J. J., Huh, Y., . . . Kim, K. W. (2012). Predictive validity and diagnostic stability of mild cognitive impairment subtypes. *Alzheimer's & Dementia*, *8*, 553-559. doi: 10.1016/j.jalz.2011.08.007
- Hanson, J. L., Chandra, A., Wolfe, B. L., & Pollak, S. D. (2011). Association between Income and the Hippocampus. *PLoS ONE*, *6*(5), e18712. doi: 10.1371/journal.pone.0018712
- Hanson, J. L., Hair, N., Shen, D. G., Shi, F., Gilmore, J. H., Wolfe, L., & Pollak, S. D. (2013). Family Poverty Affects the Rate of Human Infant Brain Growth. *PLoS ONE*, *8*(12), e80954.
- Hanson, J. L., Nacewicz, B. M., Sutterer, M. J., Cayo, A. A., Schaefer, S. M., Rudolph, K. D., . . . Davidson, R. J. (2015). Behavioral problems after early life stress: contributions of the hippocampus and amygdala. *Biological Psychiatry*, *77*(4), 314-323.
- Härting, C., Markowitsch, H. J., Neufeld, H., Calabrese, P., Deisinger, K., & Kessler, J. (2000). *Wechsler Memory Scale - Revised Edition, German Edition. Manual*. Bern: Huber.
- Harwood, D. G., Barker, W. W., Loewenstein, D. A., Ownby, R. L., St. George-Hyslop, P., Mullan, M., & Duara, R. (1999). A cross-ethnic analysis of risk factors for AD in white Hispanics and white non-Hispanics. *Neurology*, *52*, 551-556.
- Haxby, J. V., Grady, C. L., Duara, R., Schlageter, N., Berg, G., & Rapoport, S. I. (1986). Neocortical metabolic abnormalities precede nonmemory cognitive defects in early Alzheimer's-type dementia. *Archives of Neurology*, *43*, 882-885.
- Head, D., Buckner, R. L., Shimony, J. S., Williams, L. E., Akbudak, E., Conturo, T. E., . . . Snyder, A. Z. (2004). Differential vulnerability of anterior white matter in nondemented aging with minimal acceleration in dementia of the Alzheimer type: evidence from diffusion tensor imaging. *Cerebral Cortex*, *14*, 410-423.
- Helzner, E. P., Scarmeas, N., Cosentino, S., Portet, F., & Stern, Y. (2007). Leisure activity and cognitive decline in incident Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, *64*, 1749-1754.
- Henry, J. D., Crawford, J. R., & Phillips, L. H. (2004). Verbal fluency performance in dementia of the Alzheimer's type: a meta-analysis. *Neuropsychologia*, *42*, 1212–1222. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2004.02.001

- Herbert, J., Goodyer, I. M., Grossman, A. B., Hastings, M. H., de Kloet, E. R., Lightman, S. L., . . . Seckl, J. R. (2006). Do corticosteroids damage the brain? . *Journal of Neuroendocrinology*, *18*(6), 393-411.
- Herrmann, L. L., Le Masurier, M., & Ebmeier, K. P. (2008). White matter hyperintensities in late life depression: a systematic review. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *6*, 619-624.
- Heyman, A., Peterson, B., Fillenbaum, G., & Pieper, C. (1996). The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD). Part XIV: Demographic and clinical predictors of survival in patients with Alzheimer's disease. *Neurology*, *46*(3), 656-660.
- Hill, J., Indera, T., Neil, J., Dierker, D., Harwell, J., & Van Essen, D. (2010). Similar patterns of cortical expansion during human development and evolution. *PNAS*, *107*(29), 13135-13140.
- Himanen, L., Portin, R., Isoniemi, H., Helenius, H., Kurki, T., & Tenovuo, O. (2005). Cognitive functions in relation to MRI findings 30 years after traumatic brain injury. *Brain Injury*, *19*, 93-100.
- Hock, B. J., & Bunsey, M. D. (1998). Differential effects of dorsal and ventral hippocampal lesions. *Journal of Neuroscience*, *18*(17), 7027-7032.
- Hodges, J. R., & Patterson, K. (1995). Is semantic memory consistently impaired early in the course of Alzheimer's disease? Neuroanatomical and diagnostic implications. *Neuropsychologia*, *33*, 441-459.
- Hodges, J. R., Salmon, D. P., & Butters, N. (1991). The nature of the naming deficit in Alzheimer's and Huntington's disease. *Brain*, *114*, 1547-1558.
- Hofman, A., Rocca, W. A., Brayne, C., Breteler, M. M., Clarke, M., Cooper, B., . . . Hagnell, O. (1991). The prevalence of dementia in Europe: A collaborative study of 1980-1990 findings. *International Journal of Epidemiology*, *20*, 736-748.
- Höhl, S., & Pauen, S. (2014). Neue Erkenntnisse der Gehirnforschung und ihre Bedeutung für frühes Lernen *Handbuch Frühe Kindheit* (pp. 121-132): Braches-Chyrek, R., Hopf, M., Röhner, Ch., Sünker, H.
- Holtmaat, A., & Svoboda, K. (2009). Experience-dependent structural synaptic plasticity in the mammalian brain. *Nature Reviews Neuroscience*, *10*, 647-658
- Holtzman, R. E., Rebok, G. W., Saczynski, J. S., Kouzis, A. C., Wilcox Doyle, K., & Eaton, W. W. (2004). Social network characteristics and cognition in middle-aged and older adults. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, *59*(P278-84).
- Honea, R., Thomas, G. P., Harsha, A., Anderson, H. S., Donnelly, J. E., Brooks, W. M., & Burns, J. M. (2009). Cardiorespiratory fitness and preserved medial temporal lobe volume in Alzheimer's Disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, *23*(3), 188-197.
- Horn, L. J., & Cattell, R. B. (1966). Refinement and test of the theory of fluid and crystallized intelligence. *Journal of Educational Gerontology*, *57*, 253-270.
- Huang, C., Wahlund, L. O., Almkvist, O., Elehu, D., Svensson, L., Jonsson, T., . . . Julin, P. (2003). Voxel- and VOI-based analysis of SPECT CBF in relation to clinical and psychological heterogeneity of mild cognitive impairment. *19*, *3*, 1137-1144.

- Huang, C. W., Lui, C. C., Chang, W. N., Lu, C. H., Wang, Y. L., & Chang, C. C. (2009). Elevated basal cortisol level predicts lower hippocampal volume and cognitive decline in Alzheimer's disease. *Journal of Clinical Neuroscience*, *16*(10), 1283-1286. doi: 10.1016/j.jocn.2008.12.026
- Huff, F. J., Corkin, S., & Growdown, J. H. (1986). Semantic impairment and anomia in Alzheimer's disease. *Brain & Language*, *28*, 235-244.
- Hunt, A., Haberkorn, U., Schröder, J., & Schönknecht, P. (2011). Neural Correlates of Executive Dysfunction in Prodromal and Manifest Alzheimer's Disease. *The Journal of Gerontopsychology and Geriatric Psychiatry*, *24*(2), 77-81. doi: 10.1024/1662-9647/a000038
- Hunt, A., Schönknecht, P., Henze, M., Seidl, U., Haberkorn, U., & Schröder, J. (2007). Reduced cerebral glucose metabolism in patients at risk for Alzheimer's disease. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *155*, 147-154. doi: 10.1016/j.psychresns.2006.12.003
- Hyman, B. T., Van Hoesen, G. W., Damasio, A. R., & Barnes, C. L. (1984). Alzheimer's disease: cell-specific pathology isolates the hippocampal formation. *Science*, *225*, 1168-1170.
- Ilg, R., Wohlschläger, A. M., Gaser, C., Liebau, Y., Dauner, R., Wöller, A., . . . Mühlau, M. (2008). Gray Matter Increase Induced by Practice Correlates with Task-Specific Activation: A Combined Functional and Morphometric Magnetic Resonance Imaging Study. *The Journal of Neuroscience*, *28*, 4210-4215.
- Imamura, T., Ishii, K., Hirono, N., Hashimoto, M., Tanimukai, S., Kazui, H., . . . Mori, E. (2001). Occipital glucose metabolism in Dementia with Lewy Bodies with and without Parkinsonism: A study using Positron Emission Tomography. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *12*, 194-197.
- Ingles, J. L., Fisk, J. D., Merry, H. R., & Rockwood, K. (2003). Five-year outcomes for dementia defined solely by neuropsychological test performance. *Neuroepidemiology*, *22*, 172-178.
- IQWiG. (2007). *Cholinesterasehemmer bei Alzheimer Demenz. Abschlussbericht A05-19A*. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).
- Jack, C. R., Albert, M. S., Knopman, D. S., McKhann, G. M., Sperling, R. A., Carrillo, M. C., . . . Phelps, C. H. (2011). Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, *7*(3), 257-262.
- Jack, C. R., Petersen, R. C., Xu, Y. C., O'Brien, P. C., Smith, G. E., Ivnik, R. J., . . . Kokmen, E. (1999). Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology*, *52*, 1397-1403.
- Jack, C. R. J., Dickson, D. W., Parisi, J. E., Xu, Y. C., Cha, R. H., O'Brien, P. C., . . . Petersen, R. C. (2002). Antemortem MRI findings correlate with hippocampal neuropathology in typical aging and dementia. *Neurology*, *58*, 750-757.
- Jagust, W. J., Eberling, J. L., Richardson, B. C., Reed, B. R., Baker, M. G., Nordahl, T. E., & Budinger, T. F. (1993). The cortical topography of temporal lobe hypometabolism in early Alzheimer's disease. *Brain Research*, *629*, 189-198.

- Jagust, W. J., & Mormino, E. C. (2011). Lifespan brain activity, betaamyloid and Alzheimer's disease. *Trends in Cognitive Sciences*, *15*, 520-526.
- Jédnorog, K., Altarelli, I., Monzalvo, K., Fluss, J., Dubois, J., Billard, C., . . . Ramus, F. (2012). The Influence of Socioeconomic Status on Children's Brain Structure. *PLoS ONE*, *7*(8), e42486. doi: 10.1371/journal.pone.0042486
- Jefferson, A. I., Byerly, L. K., Vanderhill, S., Lambe, S., Wong, S., Ozonoff, A., & Karlawish, J. H. (2008). Characterization of activities of daily living in individuals with mild cognitive impairment. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, *16*, 375-383.
- Jefferson, A. L., Gibbons, L. E., Rentz, D. M., Carvalho, J. O., Manly, J., Bennett, D. A., & Jones, R. N. (2011). A Life Course Model of Cognitive Activities, Socioeconomic Status, Education, Reading Ability, and Cognition. *Journal of the American Geriatrics Society*, *59*(8), 1403-1411.
- Jensen, M., Schröder, J., Blomberg, M., Engvall, B., Pantel, J., Ida, N., . . . Hartmann, T. (1999). Cerebrospinal fluid β A42 is increased early in sporadic Alzheimer's disease and declines with disease progression. *Annals of Neurology*, *45*, 504-511.
- Jicha, G. A., & Carr, S. A. (2010). Conceptual evolution in Alzheimer's disease: Implications for understanding the clinical phenotype of progressive neurodegenerative disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, *19*, 253-272.
- Johnson, D. K., Storandt, M., Morris, J. C., & Galvin, J. E. (2009). Longitudinal study of the transition from healthy aging to Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, *66*, 1254-1259.
- Johnson, V. E., Stewart, W., & Smith, D. H. (2012). Widespread tau and amyloid- β pathology many years after a single traumatic brain injury in humans. *Brain Pathology*, *22*(2), 142-149.
- Jorm, A. F., Korten, A. E., & Henderson, A. S. (1987). The prevalence of dementia: a quantitative integration of the literature. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *76*, 465-479.
- Josephs, K. A., & Dickson, D. W. (2007). Hippocampal sclerosis in tau-negative frontotemporal lobar degeneration. *Neurobiology of Aging*, *28*, 1718-1722.
- Kalaria, R. N., & Ballard, C. (1999). Overlap between pathology of Alzheimer disease and vascular dementia. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, *13*(3), 115-123.
- Kalpouzos, G., Chételat, G., Baron, J. C., Landeau, B., Mevel, K., Godeau, C., . . . Desgranges, B. (2009). Voxel-based mapping of brain gray matter volume and glucose metabolism profiles in normal aging. *Neurobiology of Aging*, *30*(1), 112-124.
- Karp, A., Andel, R., Parker, M. G., Wang, H. X., Winblad, B., & Fratiglioni, L. (2009). Mentally stimulating activities at work during midlife and dementia risk after age 75: follow-up study from the Kungsholmen Project. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, *17*(3), 227-236. doi: 10.1097/JGP.0b013e318190b691
- Karp., A., Kåreholt, I., Qiu, C., Bellander, T., Winblad, B., & Fratiglioni, L. (2004). Relation of Education and Occupation-based Socioeconomic Status to Incident Alzheimer's Disease. *American Journal of Epidemiology*, *159*(2), 175-183. doi: 10.1093/aje/kwh018

- Katzman, R., Terry, R., DeTeresa, R., Brown, T., Davies, P., Fuld, P., Renbing, X., & Peck, A. (1988). Clinical, Pathological, and Neurochemical Changes in Dementia: A Subgroup with Preserved Mental Status and Numerous Neocortical Plaques. *Annals of Neurology*, *23*, 138-144.
- Katzmann, R. (1993). Education and the prevalence of dementia and Alzheimer's disease. *Neurology*, *43*, 13-20.
- Kaye, J. A., Swihart, T., Howieson, D., Dame, A., Moore, M. M., Karnos, T., . . . Sexton, G. (1997). Volume loss of the hippocampus and temporal lobe in healthy elderly persons destined to develop dementia. *Neurology*, *48*, 1297-1304.
- Kempermann, G. (2015). Activity Dependency and Aging in the Regulation of Adult Neurogenesis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, *7*(11). doi: 10.1101/cshperspect.a018929
- Kempermann, G., Chesler, E. J., Lu, L., Williams, R. W., & Gage, F. H. (2006). Natural variation and genetic covariance in adult hippocampal neurogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *103*, 780-785.
- Kempermann, G., & Gage, F. H. (1999). Experience-dependent regulation of adult hippocampal neurogenesis: effects of long-term stimulation and stimulus withdrawal. *Hippocampus*, *9*(3), 321-332.
- Kempermann, G., Jessberger, S., Steiner, B., & Kronenberg, G. (2004). Milestones of neuronal development in the adult hippocampus. *Trends in Neurosciences*, *27*, 447-452.
- Kempermann, G., Kuhn, H. G., & Gage, F. H. (1997). Genetic influence on neurogenesis in the dentate gyrus of adult mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *94*, 10409-10414.
- Kemppainen, N. M., Aalto, S., Karrasch, M., Nägren, K., Savisto, N., Oikonen, V., . . . Rinne, J. O. (2008). Cognitive Reserve Hypothesis: Pittsburgh Compound B and Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Relation to Education in Mild Alzheimer's Disease. *Annals of Neurology*, *63*(1), 112-118.
- Kim, D. H., Yeo, S. H., Park J.-M., Choi, J. Y., Lee, T.-H., Park, S. Y., . . . Cha, H.-J. (2014). Genetic markers for diagnosis and pathogenesis of Alzheimer's disease. *Gene*, *545*, 185-193.
- Kim, K. R., Lee, K. S., Cheong, H. K., Eom, J. S., Oh, B. H., & Hong, C. H. (2009). Characteristic profiles of instrumental activities of daily living in different subtypes of mild cognitive impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *27*, 278-285.
- Kittner, S. J., White, L. R., Farmer, M. E., Wolz, M., Kaplan, E., Moes, E., . . . Feinleib, M. (1986). Methodological issues in screening for dementia: the problem of education adjustment. *Journal of Chronic Diseases*, *39*(3), 163-170.
- Klunk, W. E., Engler, H., Nordberg, A., Wang, Y., Blomqvist, G., Holt, D. P., . . . Långström, B. (2004). Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Annals of Neurology*, *55*(3), 306-319.
- Koss, E., Friedland, R. P., Ober, B. A., & Jagust, W. J. (1985). Differences in lateral hemispheric asymmetries of glucose utilization between early- and late-onset Alzheimer-type dementia. *American Journal of Psychiatry*, *142*, 638-640.

- Kral, V. A. S. f. b. a. m. C. M. A. J. (1962). Senescent forgetfulness: benign and malignant. *Canadian Medical Association Journal*, *86*, 257-260.
- Kröger, E., Andel, R., Lindsay, J., Benounissa, Z., Verreault, R., & Laurin, D. (2007). Is Complexity of Work Associated with Risk of Dementia? *American Journal of Epidemiology*, *167*(7), 820-830.
- Kronenberg, G., Reuter, K., Steiner, B., Brandt, M. D., Jessberger, S., Yamaguchi, M., & Kempermann, G. (2003). Subpopulations of proliferating cells of the adult hippocampus respond differently to physiologic neurogenic stimuli. *Journal of Comparative Neurology*, *467*, 455-463.
- Krueger, C. E., Dean, D. L., Rosen, H. J., Halabi, C., Weiner, M., Miller, B. L., & Kramer, J. H. (2010). Longitudinal rates of lobar atrophy in frontotemporal dementia, semantic dementia, and Alzheimer's disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, *24*.
- Kruyer, A., Soplop, N., Strickland, S., & Norris, E. H. (2015). Chronic Hypertension Leads to Neurodegeneration in the TgSwDI Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Hypertension*, *66*, 175-182. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05524
- Kühn, S., Gleich, T., Lorenz, R. C., Lindenberger, U., & Gallinat, J. (2014). Playing Super Mario induces structural brain plasticity: gray matter changes resulting from training with a commercial video game. *Molecular Psychiatry*, *19*, 265-271. doi: 10.1038/mp.2013.120
- Kühn, S., & Lindenberger, U. (2016). Research on human plasticity in adulthood: A lifespan agenda. In K. W. Schaie & S. L. Willis (Eds.), *Handbook of the psychology of aging* (8th ed ed., pp. 105-123). Amsterdam: Academic Press.
- Kumar, R., Dear, K. B. G., Christensen, H., Ilschner, S., Jorm, A. F., Meslin, C., . . . Sachdev, P. S. (2005). Prevalence of Mild Cognitive Impairment in 60- to 64-Year-Old Community-Dwelling Individuals: The Personality and Total Health through Life 60+ Study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *19*, 67-74.
- Laakso, M. P., Soininen, H., Partanen, K., Lehtovirta, M., Hallikainen, M., Hanninen, T., . . . Riekkinen, P. J. (1998). MRI of the hippocampus in Alzheimer's disease: sensitivity, specificity, and analysis of the Incorrectly classified subjects. *Neurobiology of Aging*, *19*, 23-31.
- Lampert, T., Kroll, L., Müttters, S., & Stolzenberg, H. (2013). Measurement of socioeconomic status in the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt*, *56*, 631-636.
- Lampert, T., Kroll, L. E., Müttters, S., & Stolzenberg, H. (2013). Messung des sozioökonomischen Status in der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt*, *56*, 631-636. doi: 10.1007/s00103-012-1663-4
- Langbaum, J. B., Chen, K., Lee, W., Reschke, C., Bandy, D., Fleisher, A. S., . . . ADNI. (2009). Categorical and correlational analyses of baseline fluorodeoxyglucose positron emission tomography images from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). *NeuroImage*, *45*, 1107-1116.

- Lange, K. L., Bondi, M. W., Salmon, D. P., Galasko, D., Delis, D. C., Thomas, R. G., & Thal, L. J. (2002). Decline in verbal memory during preclinical Alzheimer's disease: Examination of the effect of APOE genotype. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 8, 943-955.
- Lange, K. W., Sahakian, B. J., Quinn, N. P., Marsden, C. D., & Robbins, T. W. (1995). Comparison of executive and visuospatial memory function in Huntington's disease and dementia of Alzheimer type matched for degree of dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 58, 598-606.
- Lantz, P. M., House, J. S., Mero, R. P., & Williams, D. R. (2005). Stress, life events, and socioeconomic disparities in health: results from the Americans' Changing Lives Study. *Journal of Health and Social Behaviour*, 46(3), 274-288.
- Launer, L. J., Ross, G. W., Petrovitch, H., Masaki, K., Foley, D., White, L. R., & Havlik, R. J. (2000). Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study. *Neurobiology of Aging*, 21, 49-55.
- Lawson, G. M., Duda, J. T., Avants, B. B., Wu, J., & Farah, M. J. (2013). Associations between children's socioeconomic status and prefrontal cortical thickness. *Developmental Science*, 16(5), 641-652.
- Lee, J. S. W., Chau, P. P. H., Hui, E., Chan, F., & Woo, J. (2009). Survival prediction in nursing home residents using the Minimum Data Set subscales: ADL Self-Performance Hierarchy, Cognitive Performance and the Changes in Health, End-stage disease and Symptoms and Signs scales. *European Journal of Public Health*, 3, 308-312. doi: 10.1093/eurpub/ckp006
- Letenneur, L., Launer, J., Andersen, K., Dewey, M. E., Ott, A., Copeland, J. R. M., . . . (2000). Education and the risk for Alzheimer's disease: sex makes a difference. EURODEM pooled analyses. *American Journal of Epidemiology*, 151, 1064-1071.
- Leuner, B., Mendolia-Loffredo, S., Kozorovitskiy, Y., Samburg, D., Gould, E., & Shors, T. J. (2004). Learning enhances the survival of new neurons beyond the time when the hippocampus is required for memory. *Journal of Neuroscience*, 24, 7477-7481.
- Levy, R. (1994). Aging-Associated Cognitive Decline. *International Psychogeriatrics*, 6(1), 63-68.
- Lezak, M. D. (1983). *Neuropsychological assessment* (2 ed.). New York: Oxford University Press.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., & Loring, D. W. (2004). *Neuropsychological Assessment* (4th ed.). New York, NY, USA: Oxford University Press.
- Li, C. Y., Wu, S. C., & Sung, F. C. (2002). Lifetime principal occupation and risk of cognitive impairment among the elderly. *Industrial Health*, 40, 7-13.
- Li, S. C., Lindenberger, U., & Sikstrom, S. (2001). Aging cognition: From neuromodulation to representation. *Trends in Cognitive Sciences*, 5, 479-486.
- Lind, J., Larsson, A., , , Persson, J., Ingvar, M., Nilsson, L. G., Bäckman, L., . . . Nyberg, L. (2006). Reduced hippocampal volume in non-demented carriers of the apolipoprotein E epsilon4: relation to chronological age and recognition memory. *Neuroscience Letters*, 396(1), 23-27.

- Lindenberger, U., & Schaefer, S. (2008). Erwachsenenalter und Alter. In R. Oerter & L. Montada (Eds.), *Entwicklungspsychologie* (6. Aufl. ed.). Weinheim: Beltz, PVU.
- Lloyd, A. J., Ferrier, I. N., Barber, R., Gholkar, A., Young, A. H., & O'Brien, J. T. (2004). Hippocampal volume change in depression: late- and early-onset illness compared. *British journal of Psychiatry*, *184*, 488-495.
- Louvi, A., Sisodia, S. S., & Grove, E. A. (2004). Presenilin 1 in migration and morphogenesis in the central nervous system. *Development*, *131*(13), 3093-3105.
- Lövdén, M., Bäckman, L., Lindenberger, U., Schaefer, S., & Schmiedek, F. (2010). A Theoretical Framework for the Study of Adult Cognitive Plasticity. *Psychological Bulletin*, *136*(4), 659-676.
- Lövdén, M., Wenger, E., Mårtensson, J., Lindenberger, U., & Bäckman, L. (2013). Structural brain plasticity in adult learning and development. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.02.014
- Lowe, D. A., & Rogers, S. A. (2011). Estimating Premorbid Intelligence among Older Adults: The Utility of the AMNART. *Journal of Aging Research*. doi: 10.4061/2011/428132
- Luby, J., Belden, A., Botteron, K., Marrus, N., Harms, M. P., Babb, C., . . . Barch, D. (2013). The effects of poverty on childhood brain development: the mediating effect of caregiving and stressful life events. *JAMA Pediatrics*, *167*(12), 1135-1142.
- Luck, T., Riedel-Heller, S. G., Wiese, B., Stein, J., Weyerer, S., Werle, J., . . . Pentzek, M. (2009). CERAD-NP-Testbatterie: Alters-, geschlechts- und bildungsspezifische Normen ausgewählter Subtests. Ergebnisse der German Study on Ageing, Cognition and Dementia in Primary Care Patients (AgeCoDe). *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*, *42*, 372-384. doi: 10.1007/s00391-009-0031-y
- Lupien, S. J., King, S., Meaney, M. J., & McEwen, B. S. (2001). Can poverty get under your skin? Basal cortisol levels and cognitive function in children from low and high socioeconomic status. *Developmental Psychopathology*, *13*, 653-676.
- Lupien, S. J., Lecours, A. R., Schwartz, G., Sharma, S., Hauger, R. L., Meaney, M. J., & Nair, N. P. V. (1996). Longitudinal study of basal cortisol levels in healthy elderly subjects: evidence for subgroups. *Neurobiology of Aging*, *17*, 95-105.
- Lupien, S. J., Ouellet-Morin, I., Hupbach, A., Tu, M. T., Buss, C., Walker, D., . . . McEwen, B. S. (2015). Beyond the Stress Concept: Allostatic Load—A Developmental Biological and Cognitive Perspective. In D. Cicchetti & D. J. Cohen (Eds.), *Developmental Psychopathology* (Second Edition ed.). Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.
- Lüschen, G., Niemann, S., & Apelt, P. (1997). The integration of two health systems: social stratification, work and health in East and West Germany. *Social Science & Medicine*, *44*, 883-899.
- Lynch, J. W., Kaplan, G. A., & Shema, S. J. (1997). Cumulative impact of sustained economic hardship on physical, cognitive, psychological, and social functioning. *The New England Journal of Medicine*, *337*, 1889-1895.
- MacLulich, A. M., Deary, I. J., Starr, J. M., Ferguson, K. J., Wardlaw, J. M., & Seckl, J. R. (2005). Plasma cortisol levels, brain volumes and cognition in healthy elderly men. *Psychoneuroendocrinology*, *30*(5), 505-515.

- MacLulich, A. M. J., Ferguson, K. J., Deary, I. J., Seckl, J. R., Starr, J. M., & Wardlaw, J. M. (2002). Intracranial capacity and brain volumes are associated with cognition in healthy elderly men. *Neurology*, *59*, 169-174.
- Madden, D. J., Turkington, T. G., Provenzale, J. M., Denny, L. L., Hawk, T. C., Gottlob, L. R., & Coleman, R. E. (1999). Adult age differences in the functional neuroanatomy of verbal recognition memory. *Human Brain Mapping*, *7*, 115-135.
- Maddrey, A. M., Cullum, C. M., Weiner, M. F., & Filley, C. M. (1996). Premorbid intelligence estimation and level of dementia in Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *2*, 551-555.
- Maguire, E. A., Gadian, D. G., Johnsrude, I. S., Good, C. D., Ashburner, J., Frackowiak, R. S. J., & Frith, C. D. (2000). Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *PNAS*, *97*(8), 4398-4403.
- Maioli, F., Coveri, M., Pagni, P., Chiandetti, C., Marchetti, C., Ciarrocchi, R., . . . Pedone, V. (2007). Conversion of mild cognitive impairment to dementia in elderly subjects: a preliminary study in a memory and cognitive disorder unit *Archives of Gerontology and Geriatrics*, *44*(Suppl.1), 233-241.
- Mangialasche, F., Kivipelto, M., Solomon, A., & Fratiglioni, L. (2012). Dementia prevention: current epidemiological evidence and future perspective. *Alzheimer's Research & Therapy*, *4*:6.
- Manly, J. J., Schupf, N., Tang, M. X., & Stern, Y. (2005). Cognitive Decline and Literacy Among Ethnically Diverse Elders. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, *18*, 213-217.
- Manly, J. J., Touradji, M. X., Tang, M. X., & Stern, Y. (2003). Literacy and memory decline among ethnically diverse elders. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *5*, 680-690.
- Mann, D. M. A. (1991). The topographic distribution of brain atrophy in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathologica*, *83*, 81-86.
- Markowitsch, H. J. (2009). Dem Gedächtnis auf der Spur. Die Neuropsychologie des autobiographischen Gedächtnisses. In J. S. u. F. G. Brecht (Ed.), *Das autobiographische Gedächtnis: Grundlagen und Klinik* (pp. 9-12). Heidelberg: AKA Verlag Heidelberg.
- Masters, C. L., & Beyreuther, K. (1998). Alzheimer's disease. *British Medical Journal*, *316*, 446-448.
- Mathias, J. L., & Wheaton, P. (2015). Contribution of brain or biological reserve and cognitive or neural reserve to outcome after TBI: A meta-analysis (prior to 2015). *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *55*, 573-593.
- Matsuda, H. (2007). The role of neuroimaging in mild cognitive impairment. *Neuropathology*, *27*, 570-577. doi: 10.1111/j.1440-1789.2007.00794.x
- Mayeux, R., Tang, M. X., Jacobs, D. M., Manly, J., Bell, K., Merchant, C., . . . Mehta, P. D. (1999). Plasma amyloid β -peptide 1-42 and incipient Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, *46*, 412-416.
- Mayr, U., & Liebscher, T. (2001). Is there an age deficit in the selection of mental sets? *European Journal of Cognitive Psychology*, *13*, 47-69.

- McDowell, I., Guoliang, X., Lindsay, J., & Tierney, M. (2007). Mapping the connections between education and dementia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 29(2), 127-141. doi: 10.1080/13803390600582420
- McEwen, B. S. (2000). The neurobiology of stress: from serendipity to clinical relevance. *Brain Research*, 886, 172-189.
- McGeer, P. L., Kamo, H., Harrop, R., Li, D. K., Tuokko, H., McGeer, E. G., . . . Calne, D. B. (1986). Positron emission tomography in patients with clinically diagnosed Alzheimer's disease. *Canadian Medical Association Journal*, 134, 597-607.
- McGurn, B., Starr, J. M., & Topfer, J. A. (2004). Pronunciation of irregular words is preserved in dementia, validating premorbid IQ estimation. *Neurology*, 62, 1184-1186. doi: 10.1212/01.WNL.0000103169.80910.8B
- McKeith, I. G., Dickson, D. W., Lowe, J., Emre, M., O'Brien, J. T., Feldman, H., & al., e. (2005). Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology*, 65(12), 1863-1872.
- McKelvey, R., Bergman, H., Stern, J., Rush, C., Zahirney, G., & H., C. (1999). Lack of prognostic significance of SPECT abnormalities in non-demented elderly subjects with memory loss. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 26, 23-28.
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group* under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34, 939-944.
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Kawas, C. H., . . . Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. 7, 3, 263-269. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.005
- McMenemy, W. H. (1963). The dementias and the progressive disease of the basal ganglia. In W. Blackwood (Ed.), *Greenfields neuropathology*. London: Edward Arnold.
- Meguro, K., Shimada, M., Yamaguchi, S., Ishizaki, J., Ishii, H., Shimada, M., . . . Yasuqoshi, S. (2001). Cognitive function and frontal lobe atrophy in normal elderly adults: Implications for dementia not as aging-related disorders and the reserve hypothesis. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 55, 565-572.
- Meng, X., & D'Arcy, C. (2012). Education and Dementia in the Context of the Cognitive Reserve Hypothesis: A Systematic Review with Meta-Analyses and Qualitative Analyses. *PLoS ONE*, 7(6), e38268. doi: 10.1371/journal.pone.0038268
- Mesulam, M. (2001). Primary progressive aphasia. *Annals of Neurology*, 46(425-432).
- Mesulam, M. M. (1998). From sensation to cognition. *Brain*, 121(6), 1013-1052.
- Mesulam, M. M. (2003a). Primary progressive aphasia - a language-based dementia. *The New England Journal of Medicine*, 349, 1636-1542.
- Mesulam, M. M., Grossman, M., Hillis, A., Kertesz, A., & Weintraub, S. S.-S. (2003b)). The core and halo of primary progressive aphasia and semantic dementia. *Annals of Neurology*, 54(Supplement 5), 11-14.

- Mevel, K., Chételat, G., Eustache, F., & Desgranges, B. (2011). The Default Mode Network in Healthy Aging and Alzheimer's Disease. *International Journal of Alzheimer's Disease*. doi: 10.4061/2011/535816
- Middleton, L. E., & Yaffe, K. (2009). Promising strategies for the prevention of dementia. *Archives of Neurology*, 66, 1210-1215.
- Mielck, A., Cavelaars, A. E. J. M., Helmert, U., Martin, K., Winkelhake, O., & Kunst, A. E. (2000). Comparison of health inequalities between East and West Germany. *European Journal of Public Health*, 10, 262-267.
- Minoshima, S., Foster, N. L., & Kuhl, D. E. (1994). Posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Lancet*, 344, 895.
- Minoshima, S., Foster, N. L., Sima, A. A. F., Frey, K. A., Albin, R. L., & Kuhl, D. E. (2001). Alzheimer's Disease versus Dementia with Lewy Bodies: Cerebral metabolic distinction with autopsy confirmation. *Annals of Neurology*, 50, 358 - 365.
- Minoshima, S., Frey, K. A., Koeppe, R. A., Foster, N. L., & Kuhl, D. E. (1995). A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of fluorine-18-FDG PET. *Journal of Nuclear Medicine*, 36, 1238-1248.
- Minoshima, S., Giordani, B., Berent, S., Frey, K. A., Foster, N. L., & Kuhl, D. E. (1997). Metabolic Reduction in the Posterior Cingulate Cortex in Very Early Alzheimer's Disease. *Annals of Neurology*, 42(1), 85-94.
- Mirzaei, S., Knoll, P., Koehn, H., & Bruecke, T. (2003). Assessment of diffuse Lewy body disease by 2 - [18F]fluoro - 2 - deoxy - D - glucose positron emission tomography (FDG PET). *BMC Nuclear Medicine*, 3, 1.
- Mitchell, A. J., & Shiri-Feshki, M. (2009). Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia--meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 119(4), 252-265. doi: 10.1111/j.1600-0447.2008.01326.x
- Moceri, V. M., Kukull, W. A., Emanuel, I., van Belle, G., Starr, J. R., Schellenberg, G. D., . . . Larson, E. B. (2001). Using census data and birth certificates to reconstruct the early-life socioeconomic environment and the relation to the development of Alzheimer's disease. *Epidemiology*, 12, 383-389.
- Moceri, V. M., Kukull, W. A., Emanuel, I., van Belle, G., & Larson, E. B. (2000). Early-life risk factors and the development of Alzheimer's disease. *Neurology*, 54, 415-420.
- Monsch, A. U., Bondi, M. W., Butters, N., Salmon, D. P., Katzman, R., & L.J., T. (1992). Comparisons of verbal fluency tasks in the detection of dementia of the Alzheimer type. *Archives of Neurology*, 49, 1253-1258.
- Morbelli, S., Perneczky, R., Drzezga, A., Frisoni, G. B., Caroli, A., Van Berckel, B. N. M., . . . Nobili, F. (2013). Metabolic Networks Underlying Cognitive Reserve in Prodromal Alzheimer Disease: A European Alzheimer Disease Consortium Project. *Journal of Nuclear Medicine*, 54(6), 894-902. doi: 10.2967/jnumed.112.113928
- Morbelli, S., Piccardo, A., Villavecchia, G., Dessi, B., Brugnolo, A., Piccini, A., . . . Nobili, F. (2010). Mapping brain morphological and functional conversion patterns in amnesic MCI: a voxel-based MRI and FDG-PET study. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 37, 36-45. doi: 10.1007/s00259-009-1218-6

- Morris, J. C., Heyman, A., Mohs, R. C., Hughes, J. P., van Belle, G., Fillenbaum, G., . . . Investigators, t. C. (1989). The consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assesment of Alzheimer's disease. *Neurology*, *39*, 1159-1165.
- Morris, J. C., Storandt, M., Miller, J. P., McKeel, D. W., Price, J. L., Rubin, E. H., & Berg, L. (2001). Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer's disease. *Archives of Neurology*, *58*(3), 397-405.
- Morrison, J. H., Hof, P. R., & Bouras, C. (1991). An anatomic substrate for visual disconnection in Alzheimer's disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *640*, 36-43.
- Mortimer, J. A., Gosche, K. M., Riley, K. P., Markesbery, W. R., & Snowdon, D. A. (2004). Delayed recall, hippocampal volume and Alzheimer neuropathology: findings from the Nun Study. *Neurology*, *62*, 428-432.
- Mortimer, J. A., Snowdon, D. A., & Markesbery, W. R. (2003). Head circumference, education and risk of dementia: findings from the Nun Study. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *25*, 671-679.
- Mosconi, L. (2005). Brain glucose metabolism in the early and specific diagnosis of Alzheimer's disease. FDG-PET studies in MCI and AD. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, *32*, 486-510. doi: 10.1007/s00259-005-1762-7
- Mosconi, L., De Santi, S., Li, Y., Li, J., Zhan, J., Tsui, W.-H., . . . de Leon, M. J. (2006). Visual rating of medial temporal lobe metabolism in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease using FDG-PET. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, *33*, 210-221.
- Mosconi, L., Perani, D., Sorbi, S., Herholz, K., Nacmias, B., Holthoff, V., . . . Pupi, A. (2004). MCI conversion to dementia and the APOE genotype. A prediction study with FDG-PET. *Neurology*, *63*, 2232-2340.
- Mosconi, L., Tsui, W.-H., De Santi, S., Li, J., Rusinek, H., Convit, A., . . . de Leon, M. J. (2005). Reduced hippocampal metabolism in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: automated FDG-PET image analysis. *Neurology*, *64*, 1860-1867.
- Mosconi, L., Tsui, W. H., Herholz, K., Pupi, A., Drzezga, A., Lucignani, G., . . . de Leon, M. J. (2008). Multicenter Standardized 18F-FDG PET Diagnosis of Mild Cognitive Impairment, Alzheimer's Disease, and Other Dementias. *The Journal of Nuclear Medicine*, *49*(3), 390-398. doi: 10.2967/jnumed.107.045385
- Moser, M. B., & Moser, E. I. (1998). Distributed Encoding and Retrieval of Spatial Memory in the Hippocampus. *The Journal of Neuroscience*, *18*(18), 7535-7542.
- Moser, M. B., Moser, E. I., Forrest, E., Andersen, P., & Morris, R. G. (1995). Spatial learning with a minislab in the dorsal hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *92*(21), 9697-9701.
- Murray, A. D., Staff, R. T., McNeil, C. J., Salarirad, S., Ahearn, T. S., Mustafa, N., & Whalley, L. J. (2011). The balance between cognitive reserve and brain imaging biomarkers of cerebrovascular and Alzheimer's diseases. *Brain*, *134*(12), 3687-3696. doi: 10.1093/brain/awr259

- Murray, A. D., Staff, R. T., McNeil, C. J., Salarirad, S., Starr, J. M., Deary, I. J., & Whalley, L. J. (2012). Brain lesions, hypertension and cognitive ageing in the 1921 and 1936 Aberdeen birth cohorts. *AGE*, *34*, 451-459. doi: 10.1007/s11357-011-9233-5
- Nagy, Z., Hindley, N. J., Braak, H., Braak, E., Yilmazer-Hanke, D. M., Schultz, C., . . . Smith, A. D. (1999). Relationship between clinical and radiological diagnostic criteria for Alzheimer's disease and the extent of neuropathology as reflected by 'stages': a prospective study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *10*, 109-114.
- Nagy, Z., Jobst, K. A., Esiri, M. M., Morris, J. H., King, E. M., MacDonald, B., . . . Smith, A. D. (1996). Hippocampal pathology reflects memory deficit and brain imaging measurements in Alzheimer's disease: clinicopathologic correlations using three sets of pathologic diagnostic criteria. *Dementia*, *7*, 16-81.
- Neary, D., & Snowden, J. (1996). Fronto-temporal dementia: nosology, neuropsychology, and neuropathology. *Brain and Cognition*, *31*, 176-187.
- Neary, D., Snowden J.S., Gustafson, L., Passant, U., Stuss, D., Black, S., . . . Benson, D. F. (1998). Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*, *51*(6), 1546-1554.
- Nebes, R. D., & Brady, C. B. (1989). Focused and divided attention in Alzheimer's disease. *Cortex*, *25*, 305-315.
- Nelson, H. E. (1982). *National Adult Reading Test (NART): Test manual*. Windsor, UK: NFER Nelson.
- Nelson, H. E., & O'Connell, A. (1978). Dementia: The estimation of premorbid intelligence levels using the National Adult Reading Test. *Cortex*, *14*, 234-244.
- Nelson, H. E., & Willison, J. (1991). *National Adult Reading Test (NART): Test manual (2nd ed.)*. Windsor, UK: NFER Nelson.
- Nemetz, P. N., Leibson, C., Naessens, J. M., Beard, M., Kokmen, E., Annegers, J. F., & Kurland, L. T. (1999). Traumatic brain injury and time to onset of Alzheimer's disease: a population-based study. *American Journal of Epidemiology*, *149*, 32-40.
- Nestor, P. J., Fryer, T. D., Smielewski, P., & Hodges, J. R. (2003a). Limbic hypometabolism in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Annals of Neurology*, *54*, 343-351.
- Nestor, P. J., Fryer, T. D., Smielewski, P., & Hodges, J. R. (2003b). Limbic hypometabolism in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Annals of Neurology*, *54*, 343-351.
- Neumann, P. J., Araki, S. S., Arcelus, A., Longo, A., Papadopoulos, G., Kosik, K. S., . . . Bhattacharjya, A. (2001). Measuring Alzheimer's disease progression with transition probabilities. Estimates from CERAD. *Neurology*, *57*, 957-964.
- Neylan, T. C., Mueller, S. G., Wang, Z., Metzler, T. J., Lenoci, M., Truran, D., . . . Schuff, N. (2010). Insomnia severity is associated with a decreased volume of the CA3/dentate gyrus hippocampal subfield. *Biological Psychiatry*, *68*(5), 494-496. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.04.035
- Ngandu, T., Von Strauss, E., Helkala, E.-L., Winblad, B., Nissinen, A., Tuomilehto, J., . . . Kivipelto, M. (2007). Education and dementia : What lies behind the association. *Neurology*, *69*, 1442-1449. doi: 10.1212/01.wnl.0000277456.29440.16

- Nobili, F., Salmaso, D., Morbelli, S., Girtler, N., Piccardo, A., Brugnolo, A., . . . Pagani, M. (2008). Principal component analysis of FDG PET in amnesic MCI. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, *35*, 2191-2202. doi: 10.1007/s00259-008-0869-z
- Noble, K. G., Houston, S. M., Kan, E., & Sowell, E. R. (2012). Neural correlates of socioeconomic status in the developing human brain. *Developmental Science*, *15*(4), 516-527.
- Norton, M. C., Smith, K. R., Østbye, T., Tschanz, J. T., Schwartz, S., Corcoran, C., . . . Investigators, C. C. (2011). Early parental death and remarriage of widowed parents as risk factors for Alzheimer disease: the Cache County study. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, *19*, 814-824.
- Nyberg, L., Lövdén, M., Riklund, K., Lindenberger, U., Bäckman, L. T., & Cogn. Sci. 16. (2012). Memory aging and brain maintenance. *Trends in Cognitive Sciences*, *16*, 292-305.
- O'Callaghan, R. M., Ohle, R., & Kelly, A. M. (2007). The effects of forced exercise on hippocampal plasticity in the rat: a comparison of LTP, spatial- and non-spatial learning. *Brain Research*, *176*(2), 362-366.
- Ohara, T., Ninomiya, T., Kubo, M., Hirakawa, Y., Doi, Y., Hata, J., . . . Kiyohara, Y. (2011). Apolipoprotein genotype for prediction of Alzheimer's disease in older Japanese: The Hisayama study. *Journal of the American Geriatrics Society*, *59*, 1074-1079.
- Orrison, W. W., Hanson, E. H., Alamo, T., Watson, D., Sharma, M., Perkins, T. G., & Tandy, R. D. (2009). Traumatic brain injury: a review and high-field MRI findings in 100 unarmed combatants using a literature-based checklist approach. *Journal of Neurotrauma*, *26*(5), 689-701 doi: doi:10.1089/neu.2008.0636
- Otero, G. A. (1997). Poverty, cultural disadvantage and brain development: a study of pre-school children in Mexico. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *102*, 512-516.
- Ouchi, Y., Nobezawa, S., Okada, H., Yoshikawa, E., Futatsubashi, M., & M., K. (1998). Altered glucose metabolism in the hippocampal head in memory impairment. *Neurology*, *51*, 136-142.
- Palmer, K., Backman, L., Winblad, B., & Fratiglioni, L. (2008). Mild cognitive impairment in the general population: occurrence and progression to Alzheimer disease. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, *16*, 603-611.
- Pantel, J., Kratz, B., Essig, M., & Schröder, J. (2003a). Parahippocampal Volume Deficits in Subjects With Aging-Associated Cognitive Decline. *American Journal of Psychiatry*, *160*, 379-382.
- Pantel, J., Kratz, B., Essig, M., & Schröder, J. (2003b). Parahippocampal volume deficits in subjectswith aging-associated cognitive decline. *American Journal of Psychiatry*, *160*, 379-382.
- Pantel, J., & Schröder, J. (2006). *Zerebrale Korrelate klinischer und neuropsychologischer Veränderungen in den Verlaufsstadien der Alzheimer-Demenz. Untersuchungen mit der quantitativen Magnetresonanztomographie*. Darmstadt: Steinkopff Verlag.

- Pantel, J., & Schröder, J. (2007). Die leichte kognitive Beeinträchtigung. Epidemiologie, Symptomatik und klinisches Management. *Nervenheilkunde*, 26, 1-10.
- Pantel, J., Schröder, J., Schmitt, R., Schad, L. R., Knopp, M. V., Geißler, M., . . . Sauer, H. (1996). Quantitative Magnetresonanztomografie und Schweregrad der Defizite bei der Demenz vom Alzheimerstyp. *Nervenarzt*, 67, 46-52.
- Paolo, A. M., Tröster, A. I., Ryan, J. J., & Koller, W. C. (1997). Comparison of NART and Barona demographic equation premorbid IQ estimates in Alzheimer's Disease. *Journal of Clinical Psychology*, 53(7), 713-722.
- Paradise, M., Cooper, C., & Livingston, G. (2009). Systematic review of the effect of education on survival in Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics*, 21(1), 25-32.
- Parasuraman, R., Greenwood, P. M., Haxby, J. V., & Grady, C. L. (1992). Visuospatial attention in dementia of the Alzheimer type. *Brain*, 115, 711-733.
- Park, D. C., & Reuter-Lorenz, P. (2009). The Adaptive Brain: Aging and Neurocognitive Scaffolding. *Annual Review of Psychology*, 60, 173-196.
- Passant, U., Warkentin, S., & Gustafson, L. (1997). Orthostatic hypotension and low blood pressure in organic dementia: a study of prevalence and related clinical characteristics. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 12, 395-403.
- Pauen, S. (2012). Early childhood experience and later development (Vol. Edited volume). Cambridge UK: Cambridge University Press.
- Pechtel, P., & Pizzagalli, D. A. (2011). Effects of early life stress on cognitive and affective function: an integrated review of human literature. *Psychopharmacology (Berl)*, 214, 55-70.
- Perneckzy, R., Drzezga, A., Diehl-Schmid, J., Schmid, G., Wohlschläger, A., Kars, S., . . . Kurz, A. (2006). Schooling mediates brain reserve in Alzheimer's disease: findings of fluoro-deoxy-glucosepositron emission tomography. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 77, 1060-1063. doi: 10.1136/jnnp.2006.094714
- Perneckzy, R., Pohl, C., Sorg, C., Hartmann, J., Komossa, K., Alexopoulos, P., . . . Kurz, A. (2006). Complex activities of daily living in mild cognitive impairment: conceptual and diagnostic issues. *Age and Ageing*, 35, 240-245.
- Perry, R. J., & Hodges, J. R. (1999). Attention and executive deficits in Alzheimer's disease. A critical review. *Brain*, 122, 383-404. doi: 10.1093/brain/122.3.383.
- Petermann, F. (2012). *Wechsler Adult Intelligence Scale - Fourth Edition (WAIS-IV)*. Frankfurt: Pearson Assessment.
- Petersen, R. C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rabins, P. V., . . . Winblad, B. (2001). Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, 58(12), 1985-1992.
- Petersen, R. C., & Morris, J. C. (2005). Mild cognitive impairment as a clinical entity and treatment target. *Archives of Neurology*, 62, 1160-1163.
- Petersen, R. C., & Negash, S. (2008). Mild cognitive impairment: an overview. *CNS Spectrums*, 13(1), 45-53.

- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., & Kokmen, E. (1999). Mild Cognitive Impairment. Clinical Characterization and Outcome. *Archives of Neurology*, *56*, 303-308.
- Petrides, M., & Pandya, D. N. (1999). Dorsolateral prefrontal cortex: comparative cytoarchitectonic analysis in the human and the macaque brain and corticocortical connection patterns. *European Journal of Neuroscience*, *11*, 1011-1136.
- Petrides, M., & Pandya, D. N. (2002). Comparative cytoarchitectonic analysis of the human and the macaque ventrolateral prefrontal cortex and corticocortical connection patterns in the monkey. *European Journal of Neuroscience*, *16*, 291-310.
- Piguet, O., Hornberger, M., Minoshi, E., & Hodges, J. R. (2010). Behavioural-variant frontotemporal dementia: diagnosis, clinical staging, and management. *The Lancet Neurology*, *10*(2), 162-172.
- Poeck, K., & Hartje, W. (2002). Demenz. In W. Hartje & K. Poeck (Eds.), *Klinische Neuropsychologie* (Vol. 5., überarb. und erw. Auflage). Stuttgart; New York: Thieme.
- Prince, M., Albanese, E., Guerchet, M., & Prina, M. (2014). World Alzheimer Report 2014. London: Alzheimer's Disease International.
- Prince, M., Cullen, M., & Mann, A. (1994). Risk factors for Alzheimer's disease and dementia: a case-control study based on the MRC elderly hypertension trial. *Neurology*, *44*, 97-104.
- Qiu, C., Bäckman, L., Winblad, B., Agüero-Torres, H., Fratiglioni, L. (2001). The influence of education on clinically diagnosed dementia incidence and mortality data from the Kungsholmen Project. *Archives of Neurology*, *58*(12), 2034-2039.
- Qiu, C., Karp, A., von Strauss, E., Winblad, B., Fratiglioni, L., & Bellander, T. (2003). Lifetime principal occupation and the risk of Alzheimer's disease in the Kungsholmen Project. *American Journal of Industrial Medicine*, *43*, 204-201.
- Raizada, R. D. S., Richards, T. L., Meltzoff, A., & Kuhl, P. K. (2008). Socioeconomic status predicts hemispheric specialisation of the left inferior frontal gyrus in young children. *NeuroImage*, *40*, 1392-1401. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.01.021
- Rajah, M. N., & D'Esposito, M. (2005). Region-specific changes in prefrontal function with age: a review of PET and fMRI studies on working and episodic memory. *Brain*, *128*(9), 1964-1983.
- Rasquin, S. M., Lodder, J., Visser, P. J., Lousberg, R., & Verhey, F. R. (2005). Predictive accuracy of MCI subtypes for Alzheimer's disease and vascular dementia in subjects with mild cognitive impairment: a 2-year follow-up study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *19*, 113-119.
- Ravaglia, G., Forti, P., Maioli, F., Martelli, M., Servadei, L., Brunetti, N., . . . E., M. (2006). Conversion of mild cognitive impairment to dementia: predictive role of mild cognitive impairment subtypes and vascular risk factors. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *21*, 51-58.
- Ravona-Springer, R., Beerli, M. S., & Goldbourt, U. (2012). Younger age at crisis following parental death in male children and adolescents is associated with higher risk for dementia at old age. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, *26*, 68-73.

- Raz, N. (2000). Aging of the brain and its impact on cognitive performance: Integration of structural and functional findings. In F. I. M. Craik & T. A. Salthouse (Eds.), *Handbook of Aging and Cognition - II. (Pp.1-90)*. Mahwah, NJ: Erlbaum.
- Raz, N., Lindenberger, U., Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M., Head, D., Williamson, A., . . . Acker, J. D. (2005). Regional brain changes in aging healthy adults: general trends, individual differences and modifiers. *Cerebral Cortex*, *15*(11), 1676-1689. doi: 10.1093/cercor/bhi044
- Raz, N., Rodrigue, K. M., & Haacke, E. M. (2007). Brain aging and its modifiers: insights from in vivo neuromorphometry and susceptibility weighted imaging. *Annals of the New York Academy of Sciences* *1097*, 84-93. doi: 10.1196/annals.1379.018
- Raz, N., Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M., & Acker, J. D. (2007). Vascular health and longitudinal changes in brain and cognition in middle-aged and older adults. *Neuropsychology*, *21*(2), 149-157. doi: 10.1037/0894-4105.21.2.149
- Raz, N., Yang, Y. Q., Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M., Lindenberger, U., & Ghisletta, P. (2012). White matter deterioration in 15 months: latent growth curve models in healthy adults. *Neurobiology of Aging*, *33*(2), 429.e421-425. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.11.018
- Reitan, R. M., & Wolfson, D. (1985). *The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery: Therapy and clinical interpretation*. Tucson, AZ: Neuropsychological press.
- Rentz, D. M., Huh, T. J., Faust, R. R., Budson, A. E., Scinto, L. F., Sperling, R. A., . . . Daffner, K. R. (2004). Use of IQ-Adjusted Norms to Predict Progressive Cognitive Decline in Highly Intelligent Older Individuals. *Neuropsychology*, *18*(1), 38-49.
- Rentz, D. M., Locascio, J. J., Becker, J. A., Moran, E. K., Eng, E., Buckner, R. L., . . . Johnson, K. A. (2010). Cognition, Reserve, and Amyloid Deposition in Normal Aging. *Annals of Neurology*, *67*(3), 353-364.
- Reuter-Lorenz, P. (2002). New visions of the aging mind and brain. *Trends in Cognitive Sciences*, *6*, 394.
- Reuter-Lorenz, P. A., & Cappell, K. A. (2008). Neurocognitive aging and the compensation hypothesis. *Current Directions in Psychological Science*, *17*, 177-182.
- Ribot, T. (1882). *Das Gedächtnis und seine Störungen*. Hamburg: Verlag Leopold Voss.
- Richards, M., & Deary, I. J. (2005). A Life Course Approach to Cognitive Reserve: A Model for Cognitive Aging and Development? *Annals of Neurology*, *58*, 617-622.
- Richards, M., Touchon, J., Ledesert, B., & Ritchie, K. (1999). Cognitive decline in ageing: are AAMI and AACD distinct entities? *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *14*, 534-540.
- Riedel-Heller, S. G., & Luck, T. (2015, 27. Nov.). [Risiko- und Schutzfaktoren demenzieller erkrankungen - eine State-of-the-Art und Beispiele aus deutschen Alterskohorten wie z. B. der AgeCoDe-Studie].
- Roe, C. M., Fagan, A. M., Grant, E. A., Marcus, D. S., Benzinger, T. L. S., Mintun, M. A., . . . Morris, J. C. (2011). Cerebrospinal Fluid Biomarkers, Education, Brain Volume and Future Cognition. *Archives of Neurology*, *68*(9), 1145-1151. doi: 10.1001/archneurol.2011.192.

- Rogers, S. L., & Friedman, R. B. (2008). The Underlying Mechanisms of Semantic Memory Loss in Alzheimer's Disease and Semantic Dementia. *Neuropsychologia*, *46*(1), 12-21.
- Roldán-Tapia, L., Garcia, J., Cánovas, R., & León, I. (2012). Cognitive Reserve, Age, and Their Relation to Attentional and Executive Functions. *Applies Neuropsychology*, *19*, 2-8. doi: 10.1080/09084282.2011.595458
- Romanowski, C. A., & Wilkinson, I. D. (2011). Atrophy: when too much atrophy is too little brain. *Neuroradiology*, *53 Suppl 1*, 133-139. doi: 10.1007/s00234-011-0929-0
- Rösler, A., Billino, J., Kleinschmidt, A., & Steinmetz, H. (2004). Neuropsychologische Diagnostik und kognitive Profile bei Demenzerkrankungen. *Aktuelle Neurologie*, *31*, 490-497. doi: 10.1055/s-2004-828500
- Rossi, S., Miniussi, C., Pasqualetti, P., Babiloni, C., Rossini, P. M., & Cappa, S. F. (2004). Age-Related Functional Changes of Prefrontal Cortex in Long-Term Memory: A Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Study. *The Journal of Neuroscience*, *24*(36), 7939-7944.
- Rovee-Collier, C. (1999). The Development of Infant Memory. *Current Directions in Psychological Science*, *8*(3), 80-85.
- Sattler, C., Erickson, K. I., Toro, P., & Schröder, J. (2011). Physical fitness as a protective factor for cognitive impairment in a prospective population-based study in Germany. *Journal of Alzheimer's Disease*, *26*(4), 709-718. doi: 10.3233/JAD-2011-110548
- Sattler, C., Toro, P., Schönknecht, P., & Schröder, J. (2012). Cognitive activity, education and socioeconomic status as preventive factors for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Psychiatry Research*, *196*(1), 90-95.
- Satz, P. (1993). Brain reserve capacity on symptom onset after brain injury: A formulation and review of evidence for threshold theory. *Neuropsychology*, *7*, 273-295.
- Satzger, W., Dragon, E., & Engel, R. R. (1996). Zur Normenäquivalenz von HAWIE-R und HAWIE. *Diagnostica*, *43*, 119-138.
- Satzger, W., Fessmann, H., & Engel, R. R. (2002). Liefern HAWIE-R, WST und MWT-B vergleichbare IQ-Werte? . *Zeitschrift für Differentielle und Diagnostische Psychologie*, *23*, 159-170. doi: 10.1024//0170-1789.23.2.159.
- Satzger, W., Hampel, H., Padberg, F., Bürger, K., Nolde, T., Ingrassia, G., & Engel, R. R. (2001). Zur praktischen Anwendung der CERAD- Testbatterie als neuropsychologisches Demenzscreening. *Nervenarzt*, *72*, 196 - 203.
- Saxena, S., & Caroni, P. (2011). Selective neuronal vulnerability in neurodegenerative diseases: from stressor thresholds to degeneration. *Neuron*, *71*, 35-48.
- Saxton, J., Lopez, O. L., Ratcliff, G., Dulberg, C., Fried, L.-P., Carlson, M. C., . . . Kuller, L. (2004). Preclinical Alzheimer disease: neuropsychological test performance 1.5 to 8 years prior to onset. *Neurology*, *63*, 2341-2347.
- Scarmeas, N., Albert, S. M., Manly, J. J., & Stern, Y. (2006). Education and rates of cognitive decline in incident Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *77*, 308-316.

- Scarmeas, N., & Stern, Y. (2003). Cognitive reserve and lifestyle. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *25*, 625-633.
- Scarmeas, N., Zarahn, E., Anderson, K. E., Honig, L. S., Park, A., Hilton, J., . . . Stern, Y. (2004). Cognitive reserve-mediated modulation of positron emission tomographic activations during memory tasks in Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, *61*, 73-78.
- Schaffer, C. E., Davidson, R. J., & Saron, C. (1983). Frontal and parietal electroencephalogram asymmetry in depressed and nondepressed subjects. *Biological Psychiatry*, *18*(7), 753-762.
- Schaie, K. W. (1996). *Intellectual development in adulthood: The Seattle longitudinal study*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Scharfman, H., Goodman, J., Macleod, A., Phani, S., Antonelli, C., & Croll, S. (2005). Increased neurogenesis and the ectopic granule cells after intrahippocampal BDNF infusion in adult rats. *Experimental Neurology*, *192*(2), 348-356.
- Schinazi, V. R., Nardi, D., Newcombe, N. S., Shipley, T. F., & Epstein, R. A. (2013). Hippocampal Size Predicts Rapid Learning of a Cognitive Map in Humans. *Hippocampus*, *23*, 515-528.
- Schlaug, G., Norton, A., Overy, K., & Winner, E. (2005). Effects of Music Training on the Child's Brain and Cognitive Development. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1060*, 219-230 doi: 10.1196/annals.1360.015
- Schlegel, J., & Neff, F. (2012). Neuropathologie. In C.-W. Wallesch & H. Förstl (Eds.), *Demenzen* (Vol. 2. überarbeitete Auflage). Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
- Schmidt, K.-H., & Metzler, P. (1992). *Wortschatztest: WST*. Weinheim: Beltz.
- Schmidtke, K., & Otto, M. (2012). Alzheimer-Demenz. In C.-W. Wallesch & H. Förstl (Eds.), *Demenzen* (Vol. 2. überarbeitete Auflage). Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
- Schneider, C. (1927). Über Pick'sche Krankheit. *Monatsschrift der Psychiatrie und Neurologie*, *65*, 230-275.
- Schöllgen, I., Huxhold, O., & Tesch-Römer, C. (2010). Socioeconomic status and health in the second half of life: findings from the German Ageing Survey. *European Journal of Ageing*, *7*, 17-28. doi: 10.1007/s10433-010-0140-x
- Schönknecht, P., Pantel, J., Kruse, A., & Schröder, J. (2005). Prevalence and Natural Course of Aging-Associated Cognitive Decline in a Population-Based Sample of Young-Old Subjects. *American Journal of Psychiatry*, *162*, 2071-2077.
- Schooler, C. (1984). Psychological effects of complex environment during the life span: a review and theory. *Intelligence*, *8*(259-281).
- Schooler, C. (2006). Use it-and keep it, longer, probably: a reply to Salthouse (2006). *Perspectives on Psychological Science*, *2007*(2), 24-29.
- Schooler, C., Mulatu, M. S., & Oates, G. (1999). The continuing effects of substantively complex work on the intellectual functioning of older workers. *Psychology and Aging*, *14*, 483-506.

- Schreiber, Y. A., Nibal, A., Sonntag, A., & Zihl, J. (2005). Charakterisierung kognitiver Einbußen von Patienten mit „Mild Cognitive Impairment“ (MCI) in der CERAD Screeningbatterie. *Zeitschrift für Neuropsychologie*, *16*(3), 139-149.
- Schröder, J., Buchsbaum, M. S., Shihabuddin, L., Tang, C., Wei, T.-C., Spiegel-Cohen, J., . . . Davis, K. L. (2001). Patterns of Cortical Activity and Memory Performance in Alzheimer's Disease. *Biological Psychiatry*, *49*, 426-436.
- Schröder, J., Haberstroh, J., & Pantel, J. (2010). Früherkennung und Diagnostik demenzieller Erkrankungen. In A. Kruse (Ed.), *Lebensqualität bei Demenz? Zum gesellschaftlichen und individuellen Umgang mit einer Grenzsituation im Alter*. Heidelberg: AKA Verlag.
- Schröder, J., Niethammer, R., Geider, F.-J., Reitz, C., Binkert, M., Jauss, M., & Sauer, H. (1992). Neurological soft signs in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *6*, 25-30.
- Schröder, J., & Pantel, J. (1999). Morphologische und funktionelle Bildgebung. In H. Förstl, H. Bickel & A. Kurz (Eds.), *Alzheimer Demenz. Grundlagen, Klinik und Therapie. Mit 49 Abbildungen* (pp. 129-152). Berlin, Heidelberg, New York: Springer.
- Schröder, J., & Pantel, J. (2011). Die leichte kognitive Beeinträchtigung. Klinik, Diagnostik, Therapie und Prävention im Vorfeld der Alzheimer-Demenz. Stuttgart: Schattauer.
- Schuff, N., Neylan, T. C., Lenoci, M. A., Du, A. T., Weiss, D. S., Marmar, C. R., & Weiner, M. W. (2001). Decreased hippocampal N-acetylaspartate in the absence of atrophy in posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, *50*(12), 952-959.
- Seidler, A., Nienhaus, A., Bernhardt, T., Kauppinen, T., Elo, A. L., & Frölich, L. (2004). Psychosocial work factors and dementia. *Occupational and Environmental Medicine*, *61*(12), 962-971.
- Seifan, A., Schelke, M., Obeng-Aduasare, Y., & Isaacson, R. (2015). Early Life Epidemiology of Alzheimer's Disease - A Critical Review. *Neuroepidemiology*, *45*, 237-254.
- Serra-Grabulosa, J. M., Junqué, C., Verger, K., Salgado-Pineda, P., Mañeru, C., & Mercader, J. M. (2005). Cerebral correlates of declarative memory dysfunctions in early traumatic brain injury. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *76*, 129-131.
- Sharp, E. S., & Gatz, M. (2011). Relationship Between Education and Dementia: An Updated Systematic Review. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, *25*, 289-304.
- Silverman, D. H. S., Gambhir, S. S., Huang, H. W., Schwimmer, J., Kim, S., Small, G. W., . . . Czernin, J., Phelps, M.E. (2002). Evaluating Early Dementia With and Without Assessment of Regional Cerebral Metabolism by PET: A Comparison of Predicted Costs and Benefits. *Journal of Nuclear Medicine*, *43*, 253-266.
- Small, B. J., Fratiglioni, L., Viitanen, M., Winblad, B., & Bäckman, L. (2000). The Course of Cognitive Impairment in Preclinical Alzheimer Disease. Three- and 6-Year Follow-up of a Population-Based Sample. *Archives of Neurology*, *57*, 839-844.
- Small, S. A., Stern, Y., Tang, M., & Mayeux, R. (1999). Selective decline in memory function among healthy elderly. *Neurology*, *52*, 1392-1396.
- Smart, E. L., Gow, A. J., & Deary, I. J. (2014). Occupational complexity and lifetime cognitive abilities. *Neurology*, *83*, 2285-2291. doi: 10.1212/WNL.0000000000001075

- Smith, G. E., Petersen, R. C., Parisi, J. E., Ivnik, R. J., Kokmen, E., Tangalos, E. G., & Waring, S. C. (1996). Definition, course and outcome of mild cognitive impairment. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 3, 141-147.
- Smyth, K. A., Fritsch, T., Cook, T. B., McClendon, M. J., Santillan, C. E., & Friedland, R. P. (2004). Worker functions and traits associated with occupations and the development of AD. *Neurology*, 63(3), 498-503.
- Snowden, J. S. (1999). Semantic dysfunction in frontotemporal lobar degeneration. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 10(Supplement 1), 33-36.
- Snowdon, D. A. (1997). Aging and Alzheimer's disease: lessons from the Nun Study. *Gerontologist*, 37, 150-156.
- Snowdon, D. A., Kemper, S. J., Mortimer, J. A., Greiner, L.H., , Wekstein, D. R., & Markesbery, W. R. (1996). Linguistic ability in early life and cognitive function and Alzheimer's disease in late life: findings from the Nun Study. *JAMA*, 275, 528-532.
- Soininen, H. S., Partanen, K., Pitkänen, A., Vainio, P., Hänninen, T., Hallikainen, M., . . . Riekkinen, P. J. (1994). Volumetric MRI analysis of the amygdala and the hippocampus in subject with age-associated memory impairment: correlation to visual and verbal memory. *Neurology*, 44, 1660-1668.
- Solé-Padullés, C., Bartrés-Faz, D., Junqué, C., Vendrell, P., Rami, L., Clemente, I. C., . . . Molinuevo, J. L. N. A. (2009). Brain structure and function related to cognitive reserve variables in normal aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 30(7), 1114-1124.
- Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M., . . . Phelps, C. H. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimer's & Dementia*, 7(3), 280-292. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.003
- Staff, R. T., Murray, A. D., Ahearn, T. S., Mustafa, N., Fox, H. C., & Whalley, L. J. (2012). Childhood Socioeconomic Status and Adult Brain Size: Childhood Socioeconomic Status Influences Adult Hippocampal Size. *Annals of Neurology*, 71, 653-660. doi: 10.1002/ana.22631
- Staff, R. T., Murray, A. D., & Whalley, L. J. (2004). What provides cerebral reserve? *Brain*, 127(5), 1191-1199. Bevölkerung Deutschlands bis 2060. 12. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung (2009).
- Stebbins, G. T., Carrillo, M. C., Dorfman, J., Dirksen, C., Desmond, J. E., Turner, D. A., . . . Gabrieli, J. D. (2002). Aging effects on memory encoding in the frontal lobes. *Psychology and Aging*, 17, 44-55.
- Steffener, J., Brickman, A. M., Rakitin, B. C., Gazes, Y., & Stern, Y. (2008). The impact of structure on age-related changes in working memory functional activity. *Brain Imaging and Behavior*, 3, 142-153.
- Steffener, J., Brickman, A. M., Rakitin, B. C., Gazes, Y., & Stern, Y. (2009). The impact of age-related changes on working memory functional activity. *Brain Imaging and Behavior*, 3(2), 142-153.

- Steffener, J., Reuben, A., Rakitin, B. C., & Stern, Y. (2011). Supporting performance in the face of age-related neural changes: testing mechanistic roles of cognitive reserve. *Brain Imaging and Behavior*, 22, 655-669.
- Steffener, J., & Stern, Y. (2012). Exploring the neural basis of cognitive reserve in aging. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1822(3), 467-473. doi: 10.1016/j.bbadis.2011.09.012
- Stern, Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 8, 448-460. doi: 10.1017.S1355617701020240
- Stern, Y. (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia*, 47, 2015-2028. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.004
- Stern, Y. (2012). Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurology*, 11(11), 1006-1012. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70191-6
- Stern, Y., Albert, S., Tang, M. X., & Tsai, W. Y. (1999). Rate of memory decline in AD is related to education and occupation: Cognitive reserve? . *Neurology*, 53, 1942-1957.
- Stern, Y., Alexander, G. E., Prohovnik, I., & Mayeux, R. (1992). Inverse Relationship Between Education and Parietotemporal Perfusion Deficit in Alzheimer's Disease. *Annals of Neurology*, 32(3), 371-375.
- Stern, Y., Alexander, G. E., Prohovnik, I., Stricks, L., Link, B., Lennon, M. C., & Mayeux, R. (1995). Relationship between lifetime occupation and parietal flow: Implications for a reserve against Alzheimer's disease pathology. *Neurology*, 45, 55-60.
- Stern, Y., Gurland, B., Tatemichi, T., Tang, M., Wilder, D., & Mayeux, R. (1994). Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. *Journal of the American Medical Association*, 271, 1004-1010.
- Stern, Y., Rakitin, B. C., Habeck, C., Gazes, Y., Steffener, J., Kumar, A., & Reuben, A. (2012). Task difficulty modulates young-old differences in network expression. *Brain Research*, 1435, 130-145.
- Stern, Y., Tang, M. X., Denaro, J., & Mayeux, R. (1995). Increased Risk of Mortality in Alzheimer's Disease Patients with More Advanced Educational and Occupational Attainment. *Annals of Neurology*, 37, 590-595.
- Stern, Y., Zarahn, E., Habeck, C., Holtzer, R., Rakitin, B. C., Kumar, A., . . . Brown, T. (2008). A common neural network for cognitive reserve in verbal and object working memory in young but not old. *Cerebral Cortex*, 18, 959-967.
- Strassburger, T. L., Lee, H. C., Daly, E. M., Szczepanik, J., Krasuski, J. S., Mentis, M. J., . . . Alexander, G. E. (1997). Interactive effects of age and hypertension on volumes of brain structures. *Stroke*, 28(7), 1410-1417.
- Sullivan, K. (1996). Estimates of interrater reliability for the logical memory subtest of the Wechsler Memory Scale- revised. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 18, 702-712.
- Sütterlin, S., Hoßmann, I., & Klingholz, R. (2011). Demenz-Report: Wie sich die Regionen in Deutschland, Österreich und der Schweiz auf die Alterung der Gesellschaft vorbereiten können. Berlin: Berlin Institut für Bevölkerung und Entwicklung.

- Tabert, M. H., , , Manly, J. J., Liu, X., Pelton, G. H., Rosenblum, S., Jacobs, M., . . . Devanand, D. P. (2006). Neuropsychological prediction of conversion to Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *Archives of General Psychiatry*, *63*, 916-924.
- Taki, Y., Goto, R., Evans, A., Zijdenbos, A., Neelin, P., Lerch, J., . . . Fukuda, H. (2004). Voxel-based morphometry of human brain with age and cerebrovascular risk factors. *Neurobiology of Aging*, *25*(4), 455-463. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2003.09.002
- Talairach, J., & Tournoux, P. (1988). *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain*. New York: Thieme.
- Tatsuoka, C., Tseng, H., Jaeger, J., Varadi, F., Smith, M. A., Yamada, T., . . . Initiative, A. J. L. a. T. A. s. D. N. (2013). Modeling the heterogeneity in risk of progression to Alzheimer's disease across cognitive profiles in mild cognitive impairment. *Alzheimer's Research & Therapy*, *5*(14). doi: 10.1186/alzrt168
- Teng, E., Lu, P. H., & Cummings, J. L. (2007). Neuropsychiatric Symptoms Are Associated with Progression from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *24*, 253–259. doi: 10.1159/000107100
- Teri, L., McCurry, S. M., Edland, S. D., Kukull, W. A., & Larson, E. B. (1995). Cognitive decline in Alzheimer's disease: A longitudinal investigation of risk factors for accelerated decline. *Journals of Gerontology: Biological Sciences & Medical Sciences* *50A*, M49-M55.
- Then, F. S., Luck, T., Lupp, M., König, H.-H., Angermeyer, M. C., & Riedel-Heller, S. G. (2015). Differential effects of enriched environment at work on cognitive decline in old age. *Neurology* *84*, 2169-2176. doi: 10.1212/WNL.0000000000001605
- Tierney, M. C., Yao, C., Kiss, A., & McDowell, I. (2005). Neuropsychological tests accurately predict incident Alzheimer disease after 5 and 10 years. *Neurology*, *64*, 1853-1859.
- Tomarken, A. J., Dichter, G. S., Garber, J., & Simien, C. (2004). Resting frontal brain activity: linkages to maternal depression and socio-economic status among adolescents. *Biological Psychology*, *67* 77-102.
- Tomarken, A. J., & Keener, A. D. (1998). Frontal brain asymmetry and depression: a self-regulatory perspective. *Cognition and Emotion*, *12*(3), 387-420.
- Tombaugh, T. N. (2004). Trail Making Test A and B: Normative data stratified by age and education. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *19*, 203-214. doi: 10.1016/S0887-6177(03)00039-8
- Troyer, A. K., Moscovitch, M., Winocur, G., Alexander, M. P., & D., S. (1998). Clustering and switching on verbal fluency: the effects of focal frontal- and temporal-lobe lesions. *Neuropsychologia*, *36*, 499-504.
- Tuokko, H., Garrett, D. D., McDowell, I., Silverberg, N., & Kristjansson, B. (2003). Cognitive decline in high-functioning older adults: reserve or ascertainment bias? *Aging & Mental Health*, *7*(4), 259-270.
- Tupler, L. A., Krishnan, K. R., Greenberg, D. L., Marcovina, S. M., Payne, M. E., MacFall, J. R., . . . Doraiswamy, P. M. (2007). Predicting memory decline in normal elderly: Genetics, MRI, and cognitive reserve. *Neurobiology of Aging*, *28*, 1644-1656.

- Turrell, G., Lynch, J. W., Kaplan, G. A., Everson, S. A., Helkala, E. L., Kauhanen, J., & Salonen, J. T. (2002). Socioeconomic position across the lifecourse and cognitive function in late middle age. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, *57*, S43-51.
- Uhlenbrock, D., & Reinartz, J. (2011). ZNS. In B. Hamm, M. Taupitz, N. Volkmar, M. Laniado & G. P. Krestin (Eds.), *Radiologie* (Vol. 3. Auflage). Stuttgart, New York: Thieme.
- Urbanowitsch, N., Degen, C., Toro, P., & Schröder, J. (2015). Neurological soft signs in aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease - the impact of cognitive decline and cognitive reserve. *Frontiers in Psychiatry*, *6*(12). doi: 10.3389/fpsy.2015.00012
- Urbanowitsch, N., Gorenc, L., Herold, C. J., & Schröder, J. (2013). Autobiographical memory: a clinical perspective. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *7*(194). doi: 10.3389/fnbeh.2013.00194
- Valenzuela, M. J., & Sachdev, P. (2006). Brain reserve and dementia: a systematic review. *Psychological Medicine*, *36*, 441-454. doi: 10.1017/S0033291705006264
- Valenzuela, M. J., & Sachdev, P. (2007). Assessment of complex mental activity across the lifespan: development of the Lifetime of Experiences Questionnaire (LEQ). *Psychological Medicine*, *37*, 1015-1026.
- Valenzuela, M. J., Sachdev, P., Wen, W., Chen, X., & Brodaty, H. (2008). Lifespan Mental Activity Predicts Diminished Rate of Hippocampal Atrophy. *PLoS ONE*, *3*, e2598.
- Valla, J., Yaari, R., Wolf, A.B., Kusne, Y., Beach, T.G., Roher, A.E., Corneveaux, J.J., Huentelman, M.J., Caselli, R.J., Reiman, E.M. (2010). Reduced posterior cingulate mitochondrial activity in expired young adult carriers of the APOE ϵ 4 allele, the major late-onset Alzheimer's susceptibility gene. *Journal of Alzheimer's Disease*, *22*(1), 307-313. doi: 10.3233/JAD-2010-100129
- van Praag, H., Kempermann, G., & Gage, F. H. (1999). Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nature*, *2*(3), 266-270.
- Vaupel, J. W., Carey, J. R., & Christensen, K. (2003). It's Never Too Late. *Science*, *301*(5640), 1679-1681. doi: 10.1126/science.1090529
- Vemuri, P., Weigand, S. D., Przybelski, S. A., Knopman, D. S., Smith, G. E., Trojanowski, J. Q., . . . Jack Jr, C. R. (2011). Cognitive reserve and Alzheimer's disease biomarkers are independent determinants of cognition. *Brain*. doi: 10.1093/brain/awr049
- Vergheze, J., Lipton, R. B., Katz, M. J., Hall, C. B., Derby, C. A., Kuslansky, G., . . . Buschke, H. (2003). Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. *New England Journal of Medicine*, *348*, 2508-2516.
- Videbech, P., & Ravnkilde, B. (2004). Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. *American Journal of Psychiatry*, *161*, 1957-1966.
- Visser, P. J., Scheltens, P., Verhey, F. R. J., Schmand, B., Launer, L. J., Jolles, J., & Jonker, C. (1999). Medial temporal lobe atrophy and memory dysfunction as predictors for dementia in subjects with mild cognitive impairment. *Journal of Neurology*, *246*, 477-485.

- Voigt, B., Brandl, A., Pietz, J., Pauen, S., Kliegel, M., Pöschel, J., & Reuner, G. (2014). Associations between neonatal distress and effortful control in preterm born toddlers: Does parenting stress act as a moderator? . *International Journal of Developmental Disabilities*. doi: 10.1179/2047387713Y.0000000036
- Voigt, B., Brandl, A., Pietz, J., Pauen, S., Kliegel, M., & Reuner, G. (2013). Negative reactivity in toddlers born prematurely: Indirect and moderated pathways considering self-regulation, neonatal distress and parenting stress. *Infant Behavior and Development*, 36(1), 124-138.
- Volkow, N. D., Zhu, W., Felder, C. A., Mueller, K., Welsh, T. F., Wang, G.-J., & De Leon, M. J. (2002). Changes in brain functional homogeneity in subjects with Alzheimer's disease. *Psychiatry Research Neuroimaging*, 114, 39-50.
- Waltz, J. A., Knowlton, B. J., Holyoak, K. J., Boone, K. B., Back-Madruga, C., McPherson, S., . . . Miller, B. L. (2004). Relational Integration and Executive Function in Alzheimer's Disease. *Neuropsychology*, 18, 296-305.
- Wang, H.-X., Karp, A., Winblad, B., & Fratiglioni, L. (2002). Late-life engagement in social and leisure activities is associated with a decreased risk of dementia: A longitudinal study from the Kungsholmen Project. *American Journal of Epidemiology*, 155, 1081-1087.
- Wechsler, D. (1956). *Die Messung der Intelligenz Erwachsener*. Bern, Stuttgart: Verlag Hans Huber.
- Wechsler, D. (2000). *Wechsler Gedächtnistest- Revidierte Fassung: WMS-R; Testmanual; deutsche Adaption der revidierten Fassung der Wechsler Memory Scale von David Wechsler*. Bern: Huber.
- Weintraub, S., Wicklund, A. H., & Salmon, D. P. (2012). The Neuropsychological Profile of Alzheimer Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(a006171). doi: 10.1101/cshperspect.a006171
- Welsh, K. A., Butters, N., Hughes, J. P., & al., e. (1992). Detection and staging of dementia in Alzheimer's disease. Use of the neuropsychological measures developed for the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease. *Archives of Neurology*, 49, 448-452.
- Welsh, K. A., Butters, N., Hughes, J. R., Mohs, R. C., & A., H. (1991). Detection of abnormal memory decline in mild cases of Alzheimer's disease using CERAD neuropsychological measures. *Archives of Neurology*, 48, 278-281.
- Welsh, K. A., Butters, N., Mohs, R. C., Beekly, D., Edland, S., Fillenbaum, G., & Heyman, A. (1994). The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part V. A normative study of the neuropsychological battery. *Neurology*, 44, 609-614.
- Weltgesundheitsorganisation. (2010). *Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V (F). Klinisch-diagnostische Leitlinien* (Vol. 7. überarb. Aufl.). Bern: Hans Huber.
- Wen, Y., Miyashita, A., Kitamura, N., Tsukie, T., Saito, Y., Hatsuta, H., Murayama, S., Kakita, A., Takahashi, H., Akatsu, H., Yamamoto, T., Kosaka, K., Yamaguchi, H., Akazawa, K., Ihara, Y., Kuwano, R. (2013). SORL1 is genetically associated with neuropathologically characterized late-onset Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 35(2), 387-394.

- Wenger, E., Schaefer, S., Noack, H., Kühn, S., Mårtensson, J., Heinze, H. J., . . . Lövdén, M. (2012). Cortical thickness changes following spatial navigation training in adulthood and aging. *NeuroImage*, *59*, 3389–3397.
- Wetzel, P., Urbanowitsch, N., Gorenc, L., Navratil, S., Schmidt, J., Wendelstein, B., . . . Schröder, J. (2014). *Theory of Mind and Dementia*. Paper presented at the Alzheimer's Association International Conference (AAIC), Kopenhagen. Poster retrieved from
- Wetzel, P., Urbanowitsch, N., Kowoll, M. E., Gorenc-Mahmutaj, L., Meyer-Kühling, I., Wendelstein, B., . . . Schröder, J. (2015). *Theory of Mind - cerebral correlates in prodromal and mild Alzheimer's disease. A FDG-PET study*. Paper presented at the The 12th International Conference on Alzheimer's and Parkinson's Diseases (AD/PD), Nizza, Frankreich. Poster retrieved from
- Whalley, L. J., & Deary, I. J. (2001). Longitudinal cohort study of childhood IQ and survival up to age 76. *British Medical Journal*, *322*, 1-5.
- Whalley, L. J., Deary, I. J., Appleton, C. L., & Starr, J. M. (2004). Cognitive reserve and the neurobiology of cognitive aging. *Ageing Research Reviews*, *3*, 369-382. doi: 10.1016/j.arr.2004.05.001
- Whalley, L. J., Dick, F. D., & McNeill, G. (2006). A life-course approach to the aetiology of late-onset dementias. *Lancet of Neurology*, *5*, 87-96.
- Whalley, L. J., Starr, J. M., Athawes, R., Hunter, D., Pattie, A., & Deary, I. J. (2000). Childhood mental ability and dementia. *Neurology*, *55*, 1455–1459.
- Wilcock, G. K. (1983). The temporal lobe in dementia of Alzheimer's type. *Gerontology*, *29*, 320-324.
- Wilcock, G. K., Esiri, M. M., Bowen, D. M., & Smith, C. C. (1983). The nucleus basalis in Alzheimer's disease: cell counts and cortical biochemistry. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, *9*, 175-179.
- Wilson, R. S., Scherr, P. A., Hoganson, G., Bienias, J. L., Evans, D. A., & Bennett, D. A. (2005). Early life socioeconomic status and late life risk of Alzheimer's disease. *Neuroepidemiology*, *25*(1), 8-14.
- Wilson, R. S., Scherr, P. A., Schneider, J. A., Tang, Y., & Bennett, D. A. (2007). Relation of cognitive activity to risk of developing Alzheimer disease. *Neurology*, *69*, 1911-1920.
- Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., Jelic, V., Fratiglioni, L., Wahlund, L.-O., . . . Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment – beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Journal of Internal Medicine*, *256*, 240-246.
- Winkler, J., & Stolzenberg, H. (1999). Der Sozialschichtindex im Bundes-Gesundheitssurvey. *Gesundheitswesen*, *61*(Special Edition 2), 178-183.
- Winner, B., Cooper-Kuhn, C. M., Aigner, R., Winkler, J., & Kuhn, H. G. (2002). Long-term survival and cell death of newly generated neurons in the adult rat olfactory bulb. *European Journal of Neurosciences*, *16*, 1681-1689.
- Wiseman, R. M., Saxby, B. K., Burton, E. J., Barber, R., Ford, G. A., & O'Brien, J. T. (2004). Hippocampal atrophy, whole brain volume, and white matter lesions in older hypertensive subjects. *Neurology*, *63*(10), 1892-1897.

- Wolf, H., Grunwald, M., Ecke, G. M., Zedlick, D., Bettin, S., Dannenberg, C., . . . Gertz, H. J. (1998). The prognosis of mild cognitive impairment in the elderly. *Journal of Neural Transmission. Supplementa*, 54, 31-50.
- Wolf, R. (2006). Klassifikation der Demenzen. *Neurologie*, 2, 41-47.
- Wolfram, H., Neumann, J., & Wieczorek, V. (1986). *Psychologische Leistungstests in Psychiatrie und Neurologie*. Leipzig: Thieme Verlag.
- Wolfson, C., Wolfson, D. B., Asgharian, M., M'LAN, C. E., Ostbye, T., Rockwood, K., . . . Group, C. P. o. D. S. (2001). A reevaluation of the duration of survival after the onset of dementia. *The New England Journal of Medicine*, 344(15), 1111-1116.
- Woo, N. H., & Lu, B. (2009). BDNF in Synaptic Plasticity and Memory. In L. R. Squire (Ed.), *Encyclopedia in Neuroscience* (pp. 135-143). La Yolla, California, U.S.A.: Elsevier Academic Press.
- Woods, S. P., Weber, E., Cameron, M. V., Dawson, M. S., Delano-Wood, L., Bondi, M. W., . . . Group, H. N. R. C. H. (2010). Spontaneous strategy use protects against visual working memory deficits in older adults infected with HIV. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 25, 724-733.
- Xie, J., Brayne, C., Matthews, F. E., & collaborators, t. M. R. C. C. F. a. A. S. (2008). Survival times in people with dementia: analysis from population based cohort study with 14 year follow-up. *British Medical Journal*, 336(7638), 258-262. doi: 10.1136/bmj.39433.616678.25
- Yang, F. M., Grigorenko, A., Tommet, D., Farias, S., Mungas, D., Bennett, D. A., . . . Crane, P. K. (2013). AD pathology and cerebral infarctions are associated with memory and executive functioning one and five-years before death. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 35(1), 24-34. doi: 10.1080/13803395.2012.740001
- Zacks, R. T., Radvansky, G., & Hasher, L. (1996). Studies of directed forgetting in older adults. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition*, 22, 143-156.
- Zarahn, E., Rakitin, B., Abela, D., Flynn, J., & Stern, Y. A. (2007). Age-related changes in brain activation during a delayed item recognition task. *Neurobiology of Aging*, 28, 784-798.
- Zhao, H., Xu, H., Xu, X., & Young, D. (2007). Predatory stress induces hippocampal cell death by apoptosis in rats. *Neuroscience Letters*, 421(2), 115-120.
- Zou, K., Deng, W., Li, T., Zhang, B., Jiang, L., Huang, C., . . . Sun, X. (2010). Changes of brain morphometry in first-episode, drug-naive, non-late-life adult patients with major depression: an optimized voxel-based morphometry study. *Biological Psychiatry*, 67, 186-188.

Publikationen mit eigener Beteiligung

Andrejeva, N., Knebel, M., Dos Santos, V., Schmidt, J., Herold, C.J., Tudoran, R., Wetzel, P., Wendelstein, B., Meyer-Kühling, I., Navratil, S., Gorenc-Mahmutaj, L., Rosenbaum, G., Pantel, J., Schröder, J. (2016). Neurocognitive deficits and effects of cognitive reserve in mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* 41 doi:10.1159/000443791

Urbanowitsch, N.*, Degen, C., Toro, P., Schröder, J. (2015) Neurological soft signs in aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease – the impact of cognitive decline and cognitive reserve. *Front Psychiatry* 6 (12). doi: 10.3389/fpsyt.2015.00012

Gorenc-Mahmutaj, L., Degen, C., Wetzel, P., **Urbanowitsch, N. ***, Funke, J., Schröder, J. (2015) The Positivity Effect on the Intensity of Experienced Emotion and Memory Performance in Mild Cognitive Impairment and Dementia. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 3;5(2):233-243. doi: 10.1159/000381537

Zenthöfer, A., Navratil, S.D., Rammelsberg, P., Cabrera, T., Gorenc, L., **Urbanowitsch, N. ***, Wetzel, P., Schröder, J., Hassel, A.J. (2015) Oral health and apraxia among institutionalized elderly people--a pilot study. *Acta Odontol Scand* 73(2): 150-155. doi: 10.3109/00016357.2014.961956

Urbanowitsch, N. *, Gorenc, L., Herold, C.J., Schröder, J. (2013) Autobiographical memory: a clinical perspective. *Front Behav Neurosci.* 7: 194. doi: 10.3389/fnbeh.2013.00194

** Namensänderung von Urbanowitsch auf Andrejeva erfolgte im Oktober 2015*

Mitarbeit

Morrens, M. & Walther, S. (2015) *Psychomotor symptomatology in psychiatric illnesses*.
Frontiers Research Topic Ebook. Frontiers Media SA. ISBN 978-2-88919-725-5

Konferenzbeiträge

2015

- Andrejeva, N.**, Knebel, M., Dos Santos, V., Schmidt, J., Herold, C.J., Tudoran, R., Wetzel, P., Wendelstein, B., Meyer-Kühling, I., Navratil, S.D., Gorenc-Mahmutaj, L., Rosenbaum, G., Pantel, J., Schröder, J. (2015): Neurokognitive Defizite, Verlauf und CR bei leichter kognitiver Beeinträchtigung. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) – Berlin, Deutschland (Poster)
- Urbanowitsch, N. ***, Kowoll, M.E., Herold, C.J., Küntzelmann, A., Giesel, F., Haberkorn, U., Schönknecht, P., Schröder, J. (2015): Cerebral correlates of cognitive reserve in prodromal and mild Alzheimer's disease. A FDG- PET study. The 12th International Conference on Alzheimer's and Parkinson's Diseases (AD/PD) – Nizza, Frankreich (Poster)
- Urbanowitsch, N. ***, Degen, C., Toro, P., Schröder, J. (2015): Neurological soft signs in healthy aging, mild cognitive impairment, and mild Alzheimer's disease. The 12th International Conference on Alzheimer's and Parkinson's Diseases (AD/PD) – Nizza, Frankreich (Poster)
- Urbanowitsch, N. ***, Knebel, M., Dos Santos, V., Schmidt, J., Herold, C.J., Tudoran, R., Wetzel, P., Wendelstein, B., Meyer-Kühling, I., Navratil, S.D., Gorenc-Mahmutaj, L.S., Rosenbaum, G., Pantel, J., Schröder, J. (2015): Neurocognitive deficits and effects of cognitive reserve in MCI patients. Alzheimer's Association International Conference (AAIC) –Washington D.C., U.S.A. (Poster)
- Urbanowitsch, N. ***, Kowoll, M.E., Herold, C.J., Küntzelmann, A., Giesel, F., Haberkorn, U., Rosenbaum, G., Schönknecht, P., Schröder, J. (2015): Proxies of cognitive reserve and their cerebral correlates in prodromal and mild Alzheimer's disease: An ongoing FDG-PET study. Alzheimer's Association International Conference (AAIC) – Washington D.C., U.S.A. (Poster)
- Urbanowitsch, N. ***, Degen, C., Toro, P., Schönknecht, P., Pantel, J., Schröder, J. (2015): Cognitive reserve and trajectories of cognitive decline. Alzheimer's Association International Conference (AAIC) –Washington D.C., U.S.A. (Poster)
- Wetzel, P., **Urbanowitsch, N. ***, Kowoll, M.E., Gorenc-Mahmutaj, L., Meyer-Kühling, I., Wendelstein, B., Küntzelmann, A., Giesel, F., Haberkorn, U., Schönknecht, P., Schröder, J. (2015): Theory of Mind – cerebral correlates in prodromal and mild Alzheimer's disease. A FDG-PETstudy. The 12th International Conference on Alzheimer's and Parkinson's Diseases (AD/PD) – Nizza, Frankreich (Poster)
- Wetzel, P., **Urbanowitsch, N. ***, Gorenc-Mahmutaj, L.S., Frankenberg, C., Meyer-Kühling, I., Wendelstein, B., Schröder, J. (2015): Mortality, apathy, and atypical drugs. Alzheimer's Association International Conference (AAIC) –Washington D.C., U.S.A.(Poster)

- Degen, C., **Urbanowitsch, N. ***, Toro, P., Schröder, J. (2015): The role of diabetes mellitus type II in cognitive aging and the development of MCI across a 14-year interval. Alzheimer's Association International Conference (AAIC) –Washington D.C., U.S. A. (Poster)
- Meyer-Kühling, I., Wendelstein, B., Wetzel, P., **Andrejeva, N.**, Fellhauer, I., Frankenberg, C., Gorenc-Mahmutaj, L., Navratil, S., Schröder, J. (2015): Psychopharmaka im Pflegeheim. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) – Berlin, Deutschland (Poster)
- Gorenc-Mahmutaj, L.S., Kowoll, M.E., **Urbanowitsch, N. ***, Wetzel, P., Meyer-Kühling, I., Wendelstein, B., Giesel, F., Haberkorn, U., Funke, J., Schröder, J. (2015): Positivity effect in memory performance: Cerebral correlates in MCI and mild Alzheimer's disease—an FDG-PET study. Alzheimer's Association International Conference (AAIC) –Washington D.C., U.S.A. (Poster)
- Gorenc-Mahmutaj, L., Degen, C., **Urbanowitsch, N. ***, Wetzel, P., Funke, J., Schröder, J. (2015): The positivity effect on intensity of experienced emotion and memory performance in mild cognitive impairment and dementia. The 12th International Conference on Alzheimer's and Parkinson's Diseases (AD/PD) – Nizza, Frankreich (Poster)

2014

- Urbanowitsch, N. ***, Wetzel, P., Tudoran, R., Navratil, S., Gorenc, L., Wendelstein, B., Meyer-Kühling, I., Schröder, J. (2014): Pharmacotherapy and the psychotropic drug treatment in nursing homes, Baden-Württemberg, Germany. [poster-abstract: Alzheimer's Association International Conference, Kopenhagen, Dänemark 11.-17.07.2014]. In: Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association 10, S. P740-P741. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2014.05.1390>
- Urbanowitsch, N. ***, Knebel, M., Dos Santos, V., Tudoran, R., Wetzel, P., Schmidt, J., Navratil, S., Schröder, J. (2014): Neuropsychological profiles in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. [poster-abstract: Alzheimer's Association International Conference, Kopenhagen, Dänemark 11.-17.07.2014]. doi: [10.1016/j.jalz.2014.05.918](http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2014.05.918)
- Wetzel, P., **Urbanowitsch, N. ***, Gorenc, L., Navratil, S., Schmidt, J., Wendelstein, B., Meyer-Kühling, I., Schröder, J. (2014): Theory of Mind and Dementia. [poster-abstract: Alzheimer's Association International Conference, Kopenhagen, Dänemark 11.-17.07.2014]. In: Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association 10, S. P565-P566.
- Navratil, S. D., Zenthöfer, A., Gorenc, L., Schmidt, J., **Urbanowitsch, N. ***, Wetzel, P., Schröder, J. (2014): Oral health and Apraxia in the institutionalized elderly. [poster-abstract: Alzheimer's Association International Conference, Kopenhagen, Dänemark 11.-17.07.2014]. In: Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association 10, S. P741.

2013

Urbanowitsch, N. *, Navratil, S.D., Herold, C.J., Dos Santos, V., Lässer, M.M., Knebel, M., Schröder, J. (2013): Factor structure of a standardized neuropsychological battery including the CERAD. Preliminary results in MCI-patients. Royal College of Psychiatrists Faculty of Old Age Psychiatry Annual Meeting 2013 – Manchester, United Kingdom (Poster)

Sattler, C., Schönknecht, P., Wagner, D., **Urbanowitsch, N. ***, Navratil, S.D., Schröder, J. (2013): COMT VAL158MET polymorphism and dementia risk in a prospective population-based ageing study in Germany. Royal College of Psychiatrists Faculty of Old Age Psychiatry Annual Meeting 2013 – Manchester, United Kingdom (Poster)

Sattler, C., Schönknecht, P., Wagner, D., **Urbanowitsch, N. ***, Schröder, S. (2013): Apolipoprotein-E and cognitive development in a prospective population-based ageing study. Royal College of Psychiatrists Faculty of Old Age Psychiatry Annual Meeting 2013 – Manchester, United Kingdom (Poster)

Schmid, L.A., Lässer, M.M., Herold, C.J., **Urbanowitsch, N. ***, Navratil, S.D., Schröder, J. (2013): Cognitive performance in patients with chronic schizophrenia and healthy adults across the lifespan. Royal College of Psychiatrists Faculty of Old Age Psychiatry Annual Meeting 2013 – Manchester, United Kingdom (Poster)

** Namensänderung von Urbanowitsch auf Andrejeva erfolgte im Oktober 2015*

Erklärung

Erklärung gemäß § 8 Abs. (1) c) und d) der Promotionsordnung der Fakultät für Verhaltens- und Empirische Kulturwissenschaften

Promotionsausschuss der Fakultät für Verhaltens- und Empirische Kulturwissenschaften der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Erklärung gemäß § 8 (1) c) der Promotionsordnung der Universität Heidelberg für die Fakultät für Verhaltens- und Empirische Kulturwissenschaften

Ich erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation selbstständig angefertigt, nur die angegebenen Hilfsmittel benutzt und die Zitate gekennzeichnet habe.

Erklärung gemäß § 8 (1) d) der Promotionsordnung der Universität Heidelberg für die Fakultät für Verhaltens- und Empirische Kulturwissenschaften

Ich erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation in dieser oder einer anderen Form nicht anderweitig als Prüfungsarbeit verwendet oder einer anderen Fakultät als Dissertation vorgelegt habe.

Vorname Nachname _____

Datum, Unterschrift _____