

Aus der Sektion für Gerontopsychiatrische Forschung
(Leiter: Prof. Dr. med. J. Schröder)
der Psychiatrischen Universitätsklinik Heidelberg
des Zentrums für Psychosoziale Medizin

**MR-Morphometrische Veränderungen und ihre Assoziationen
zur neuropsychologischen Testleistung bei Patienten mit einer
Leichten kognitiven Beeinträchtigung und Alzheimer-Demenz**

- eine MRT-Studie mit optimierter voxelbasierter Morphometrie -



Inauguraldissertation zur Erlangung
des Doktors der Philosophie (Dr. phil.)
der Fakultät für Verhaltens- und Empirische Kulturwissenschaften
der Ruprecht-Karls-Universität

vorgelegt von
Vasco Dos Santos Pedro
aus Frankfurt am Main

Heidelberg, Juni 2009
Rigorosum: 19.04.2010

Dekan: Prof. Dr. phil. Andreas Kruse
Betreuer: Prof. Dr. med. Johannes Schröder
Zweitbetreuer: Prof. Dr. rer. nat. Joachim Funke

Für meine Eltern und Gela



Auguste D., Alois Alzheimers erste behandelte Patientin mit der von ihm entdeckten und nach ihm benannten Krankheit (Quelle: Hirnliga e.V.)

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	9
Tabellenverzeichnis.....	10
Abkürzungsverzeichnis.....	13
Einleitung.....	14
1 Theoretischer Hintergrund.....	20
<i>1.1 Alzheimer Demenz (AD).....</i>	<i>20</i>
1.1.1 Störungsbild und Symptomatik.....	20
1.1.2 Pathogenetisches Stadien-Modell der AD.....	22
1.1.3 Diagnostische Kriterien.....	24
1.1.3.1 ICD-10- und DSM-IV-Kriterien.....	24
1.1.3.2 NINCDS-ADRDA-Kriterien.....	25
1.1.4 Verlauf.....	26
1.1.5 Epidemiologie.....	27
1.1.6 Multimodale Diagnostik.....	29
<i>1.2 Leichte kognitive Beeinträchtigung (LKB).....</i>	<i>30</i>
1.2.1 Verschiedene Konzepte der LKB.....	32
1.2.2 Aging Associated Cognitive Decline (AACD).....	35
1.2.3 Abgrenzung von AACD zu anderen LKB-Konzepten.....	36
<i>1.3 Magnetresonanztomographie (MRT) und Neuropsychologie in der Alzheimer-Forschung und Diagnostik.....</i>	<i>37</i>
1.3.1 Physikalische Grundlagen der MRT.....	37
1.3.2 MRT-Diagnostik im klinischen Alltag.....	39
1.3.3 MRT und altersbedingte strukturelle Veränderungen.....	40
1.3.4 Strukturelle MRT-Befunde bei AD und LKB.....	41

1.3.5	Neuropsychologie der AD und LKB.....	45
1.3.6	Neuropsychologische Befunde bei AD und LKB.....	46
1.3.7	Bisherige bildgebende Studien in Kombination mit Bildgebenden Verfahren und Neuropsychologie bei AD und LKB.....	48
1.3.8	Zusammenfassung zum Stand der Forschung.....	52
2	Fragestellungen in Hypothesen.....	53
2.1	Fragestellung A.....	55
2.2	Fragestellung B.....	56
2.3	Fragestellung C.....	58
3	Methodik, Stichprobe und Material.....	60
3.1	Beschreibung der Stichprobe.....	60
3.2	Neuropsychologische Diagnostik.....	63
3.3	Berechnung der Faktoren.....	72
3.4	Hardware, Software und Geräte.....	73
3.5	MRT-Bilddatengewinnung.....	74
3.6	Optimierte voxelbasierte Morphometrie (OVBM).....	75
3.6.1	Erstellen von individuellen, stichprobenabhängigen Templates.....	76
3.6.2	Stereotaktische Normalisierung.....	79
3.6.3	Segmentierung.....	81
3.6.4	Räumliche Glättung.....	83
3.6.5	Inferenzstatistische Testung.....	84
3.6.6	Statistische Auswertung.....	86
3.6.7	Ergebnisdarstellung.....	87

4	Ergebnisse.....	89
4.1	Ergebnisse der Neuropsychologie.....	89
4.2	Ergebnisse der Faktorenberechnung.....	93
4.3	Ergebnisse der optimierten voxelbasierten Morphometrie.....	95
4.3.1	Ergebnisse der strukturellen Morphometrie.....	96
4.3.2	Neuropsychologische Assoziationskarten.....	103
4.3.2.1	Gesamtstichprobe (Gesamt).....	103
4.3.2.2	LKB und AD (LKB-AD).....	121
4.3.2.3	LKB und Kontrollpersonen (LKB-KG).....	137
4.3.2.4	AD und Kontrollpersonen (AD-KG).....	154
4.3.2.5	LKB (LKB-Einzeln).....	172
4.3.2.6	AD (AD-Einzeln).....	184
4.3.2.7	Kontrollpersonen (KG-Einzeln).....	187
4.3.3	Faktoranalytische Assoziationskarten.....	189
4.3.3.1	Faktor 1 (verbales, episodisches Gedächtnis).....	189
4.3.3.2	Faktor 2 (Figurales Gedächtnis).....	195
4.3.3.3	Faktor 3 (Kognitive Flexibilität).....	201
5	Diskussion und Ausblick.....	206
5.1	Fragestellung A.....	206
5.2	Fragestellung B.....	210
5.3	Fragestellung C.....	216
5.4	Allgemeine Diskussion.....	220
5.5	Einschränkungen.....	221
5.6	Fazit und Schlussfolgerung.....	222
5.7	Ausblick.....	224
6	Zusammenfassung.....	226

7	Literaturverzeichnis.....	228
	7.1 Eigene Veröffentlichungen.....	245
8	Anhang.....	246
	A1 Diagnostische Kriterien für eine AD (ICD-10 und DSM-IV).....	247
	A2 Diagnostische Kriterien für eine AD (NINCDS-ADRDA).....	248
	B Epidemiologische Daten der AD (Deutsche Alzheimer Gesellschaft).....	249
9	Lebenslauf.....	250
10	Danksagung.....	251

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1	Stadienmodell morphologischer Veränderungen bei der AD.....	23
Abbildung 1.2	Stadieneinteilung einer AD nach ICD-10.....	27
Abbildung 1.3	Prävalenz demenzieller Erkrankungen in Abhängigkeit vom Alter.....	28
Abbildung 3.1	Übersicht über die 3-Faktorenlösung.....	73
Abbildung 3.2	Darstellung der sieben individuell erstellten Templates.....	78
Abbildung 3.3	Schaubild über Grundalgorithmus einer OVBM-Analyse.....	86
Abbildung 4.1	Ergebnisse der Neuropsychologie (CERAD-NP).....	91
Abbildung 4.2	Ergebnisse der Neuropsychologie (TMT, WMS-R, Uhrentest).....	93
Abbildung 4.3	Grafische Ergebnis-Darstellung der Faktorenberechnung.....	95

Tabellenverzeichnis

Tabelle 3.1	Soziodemographisches Profil der Stichprobe.....	62
Tabelle 3.2	Übersicht über die eingesetzten neuropsychologischen Einzeltests.....	72
Tabelle 4.1	Neuropsychologie: Ergebnisse der CERAD-NP.....	89
Tabelle 4.2	Neuropsychologie: Ergebnisse des TMT, WMS-R und Uhrentest.....	92
Tabelle 4.3	Neuropsychologie: Ergebnisse der Faktorenberechnung.....	94
Tabelle 4.4	OVBM: Struktureller Vergleich von AD und LKB (graue Substanz).....	97
Tabelle 4.5	OVBM: Struktureller Vergleich von AD und LKB (weiße Substanz).....	98
Tabelle 4.6	OVBM: Struktureller Vergleich von LKB zu KG (graue Substanz).....	99
Tabelle 4.7	OVBM: Struktureller Vergleich von LKB zu KG (weiße Substanz).....	100
Tabelle 4.8	OVBM: Struktureller Vergleich von AD und KG (graue Substanz).....	101
Tabelle 4.9	OVBM: Struktureller Vergleich von AD und KG (weiße Substanz).....	102
Tabelle 4.10	OVBM-Korrelation: Gesamtstichprobe, CERAD-Wortflüssigkeit.....	104
Tabelle 4.11	OVBM-Korrelation: Gesamtstichprobe, CERAD-BNT.....	105
Tabelle 4.12	OVBM-Korrelation: Gesamtstichprobe, CERAD-MMSE.....	106
Tabelle 4.13	OVBM-Korrelation: Gesamtstichprobe, CERAD-WL unmittelbar.....	107
Tabelle 4.14	OVBM-Korrelation: Gesamtstichprobe, CERAD-WL verzögert.....	108
Tabelle 4.15	OVBM-Korrelation: Gesamtstichprobe, CERAD-WL Behaltensrate.....	109
Tabelle 4.16	OVBM-Korrelation: Gesamtstichprobe, CERAD-WL Diskriminationsrate.....	110
Tabelle 4.17	OVBM-Korrelation: Gesamtstichprobe, CERAD-KP unmittelbar.....	111
Tabelle 4.18	OVBM-Korrelation: Gesamtstichprobe, CERAD-KP verzögert.....	112
Tabelle 4.19	OVBM-Korrelation: Gesamtstichprobe, CERAD-KP Behaltensrate.....	113
Tabelle 4.20	OVBM-Korrelation: Gesamtstichprobe, WMS-R Log. Ged. I.....	114
Tabelle 4.21	OVBM-Korrelation: Gesamtstichprobe, WMS-R Log. Ged. II.....	115
Tabelle 4.22	OVBM-Korrelation: Gesamtstichprobe, WMS-R Zahlen vorwärts.....	116
Tabelle 4.23	OVBM-Korrelation: Gesamtstichprobe, WMS-R Zahlen rückwärts.....	117
Tabelle 4.24	OVBM-Korrelation: Gesamtstichprobe, Uhrentest.....	118
Tabelle 4.25	OVBM-Korrelation: Gesamtstichprobe, TMT, Teil A.....	119
Tabelle 4.26	OVBM-Korrelation: Gesamtstichprobe, TMT, Teil B.....	120
Tabelle 4.27	OVBM-Korrelation: LKB-AD, CERAD-Wortflüssigkeit.....	122
Tabelle 4.28	OVBM-Korrelation: LKB-AD, CERAD-BNT.....	123
Tabelle 4.29	OVBM-Korrelation: LKB-AD, CERAD-MMSE.....	124
Tabelle 4.30	OVBM-Korrelation: LKB-AD, CERAD-WL unmittelbar.....	125
Tabelle 4.31	OVBM-Korrelation: LKB-AD, CERAD-WL verzögert.....	126
Tabelle 4.32	OVBM-Korrelation: LKB-AD, CERAD-WL Behaltensrate.....	127
Tabelle 4.33	OVBM-Korrelation: LKB-AD, CERAD-WL Diskriminationsrate.....	128
Tabelle 4.34	OVBM-Korrelation: LKB-AD, CERAD-KP unmittelbar.....	129
Tabelle 4.35	OVBM-Korrelation: LKB-AD, CERAD-KP verzögert.....	130
Tabelle 4.36	OVBM-Korrelation: LKB-AD, CERAD-KP Behaltensrate.....	131
Tabelle 4.37	OVBM-Korrelation: LKB-AD, WMS-R Log. Ged. I.....	132
Tabelle 4.38	OVBM-Korrelation: LKB-AD, WMS-R Log. Ged. II.....	133
Tabelle 4.39	OVBM-Korrelation: LKB-AD, WMS-R Zahlen rückwärts.....	134
Tabelle 4.40	OVBM-Korrelation: LKB-AD, Uhrentest.....	135
Tabelle 4.41	OVBM-Korrelation: LKB-AD, TMT, Teil B.....	136
Tabelle 4.42	OVBM-Korrelation: LKB-KG, CERAD-Wortflüssigkeit.....	138
Tabelle 4.43	OVBM-Korrelation: LKB-KG, CERAD-BNT.....	139
Tabelle 4.44	OVBM-Korrelation: LKB-KG, CERAD-MMSE.....	140
Tabelle 4.45	OVBM-Korrelation: LKB-KG, CERAD-WL unmittelbar.....	141
Tabelle 4.46	OVBM-Korrelation: LKB-KG, CERAD-WL verzögert.....	142

Tabelle 4.47	OVBM-Korrelation: LKB-KG, CERAD-WL Behaltensrate.....	143
Tabelle 4.48	OVBM-Korrelation: LKB-KG, CERAD-WL Diskriminationsrate.....	144
Tabelle 4.49	OVBM-Korrelation: LKB-KG, CERAD-KP unmittelbar.....	145
Tabelle 4.50	OVBM-Korrelation: LKB-KG, CERAD-KP verzögert.....	146
Tabelle 4.51	OVBM-Korrelation: LKB-KG, CERAD-KP Behaltensrate.....	147
Tabelle 4.52	OVBM-Korrelation: LKB-KG, WMS-R Log. Ged. I.....	148
Tabelle 4.53	OVBM-Korrelation: LKB-KG, WMS-R Log. Ged. II.....	149
Tabelle 4.54	OVBM-Korrelation: LKB-KG, WMS-R Zahlen rückwärts.....	150
Tabelle 4.55	OVBM-Korrelation: LKB-KG, Uhrentest.....	151
Tabelle 4.56	OVBM-Korrelation: LKB-KG, TMT, Teil A.....	152
Tabelle 4.57	OVBM-Korrelation: LKB-KG, TMT, Teil B.....	153
Tabelle 4.58	OVBM-Korrelation: AD-KG, CERAD-Wortflüssigkeit.....	155
Tabelle 4.59	OVBM-Korrelation: AD-KG, CERAD-BNT.....	156
Tabelle 4.60	OVBM-Korrelation: AD-KG, CERAD-MMSE.....	157
Tabelle 4.61	OVBM-Korrelation: AD-KG, CERAD-WL unmittelbar.....	158
Tabelle 4.62	OVBM-Korrelation: AD-KG, CERAD-WL verzögert.....	159
Tabelle 4.63	OVBM-Korrelation: AD-KG, CERAD-WL Behaltensrate.....	160
Tabelle 4.64	OVBM-Korrelation: AD-KG, CERAD-WL Diskriminationsrate.....	161
Tabelle 4.65	OVBM-Korrelation: AD-KG, CERAD-KP unmittelbar.....	162
Tabelle 4.66	OVBM-Korrelation: AD-KG, CERAD-KP verzögert.....	163
Tabelle 4.67	OVBM-Korrelation: AD-KG, CERAD-KP Behaltensrate.....	164
Tabelle 4.68	OVBM-Korrelation: AD-KG, WMS-R Log. Ged. I.....	165
Tabelle 4.69	OVBM-Korrelation: AD-KG, WMS-R Log. Ged. II.....	166
Tabelle 4.70	OVBM-Korrelation: AD-KG, WMS-R Zahlen vorwärts.....	167
Tabelle 4.71	OVBM-Korrelation: AD-KG, WMS-R Zahlen rückwärts.....	168
Tabelle 4.72	OVBM-Korrelation: AD-KG, Uhrentest.....	169
Tabelle 4.73	OVBM-Korrelation: AD-KG, TMT, Teil A.....	170
Tabelle 4.74	OVBM-Korrelation: AD-KG, TMT, Teil B.....	171
Tabelle 4.75	OVBM-Korrelation: LKB-Einzeln, CERAD-Wortflüssigkeit.....	173
Tabelle 4.76	OVBM-Korrelation: LKB-Einzeln, CERAD-MMSE.....	174
Tabelle 4.77	OVBM-Korrelation: LKB-Einzeln, CERAD-WL unmittelbar.....	175
Tabelle 4.78	OVBM-Korrelation: LKB-Einzeln, CERAD-WL verzögert.....	176
Tabelle 4.79	OVBM-Korrelation: LKB-Einzeln, CERAD-KP unmittelbar.....	177
Tabelle 4.80	OVBM-Korrelation: LKB-Einzeln, CERAD-KP verzögert.....	178
Tabelle 4.81	OVBM-Korrelation: LKB-Einzeln, CERAD-KP Behaltensrate.....	179
Tabelle 4.82	OVBM-Korrelation: LKB-Einzeln, WMS-R Log. Ged. I.....	180
Tabelle 4.83	OVBM-Korrelation: LKB-Einzeln, WMS-R Log. Ged. II.....	181
Tabelle 4.84	OVBM-Korrelation: LKB-Einzeln, Uhrentest.....	182
Tabelle 4.85	OVBM-Korrelation: LKB-Einzeln, TMT, Teil A.....	183
Tabelle 4.86	OVBM-Korrelation: AD-Einzeln, CERAD-MMSE.....	185
Tabelle 4.87	OVBM-Korrelation: AD-Einzeln, Uhrentest.....	186
Tabelle 4.88	OVBM-Korrelation: KG-Einzeln, TMT, Teil B.....	188
Tabelle 4.89	OVBM-Faktoren: Faktor 1, Gesamtstichprobe.....	190
Tabelle 4.90	OVBM-Faktoren: Faktor 1, LKB-AD.....	191
Tabelle 4.91	OVBM-Faktoren: Faktor 1, LKB-KG.....	192
Tabelle 4.92	OVBM-Faktoren: Faktor 1, AD-KG.....	193
Tabelle 4.93	OVBM-Faktoren: Faktor 1, LKB-Einzeln.....	194
Tabelle 4.94	OVBM-Faktoren: Faktor 2, Gesamtstichprobe.....	196
Tabelle 4.95	OVBM-Faktoren: Faktor 2, LKB-AD.....	197
Tabelle 4.96	OVBM-Faktoren: Faktor 2, LKB-KG.....	198
Tabelle 4.97	OVBM-Faktoren: Faktor 2, AD-KG.....	199

Tabelle 4.98	OVBM-Faktoren: Faktor 2, LKB-Einzeln.....	200
Tabelle 4.99	OVBM-Faktoren: Faktor 3, Gesamtstichprobe.....	202
Tabelle 4.100	OVBM-Faktoren: Faktor 3, LKB-AD.....	203
Tabelle 4.101	OVBM-Faktoren: Faktor 3, LKB-KG.....	204
Tabelle 4.102	OVBM-Faktoren: Faktor 3, AD-KG.....	205

Abkürzungsverzeichnis

AACD	Aging Associated Cognitive Decline
AAMI	Age Associated Memory Impairment
Abb.	Abbildung
ACMI	Age Consistent Memory Impairment
AD	Alzheimer Demenz
BA	Brodman-Areal
BNT	Boston Naming Test
CDR	Clinical Dementia Rating
CERAD-NP	Consortium to establish a Registry of Alzheimer Disease –Neuropsychology
Converter	Patienten mit einer LKB die im Verlauf eine manifeste AD entwickeln
CT	Computer-Tomographie
df	Degree of freedom
DSM-IV	4. Revision des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
GDS	Global Deteriotation Scale
GDS Depr.	Geriatric Depression Scale
GM	Gray Matter
GPHC	Gyrus Parahippocampalis
HC	Hippocampus
Hrsg.	Herausgeber
ICD-10	10. Revision der International Classification of Diseases
ILSE	Interdisziplinäre Längsschnittstudie des Erwachsenenalters
KG	Kontrollpersonen
KP	Konstruktive Praxis
LKB	Leichte kognitive Beeinträchtigung
LKS	Leichte kognitive Störung
M	Mittelwert (arithmetisches Mittel)
MCI	Mild Cognitive Impairment
MMSE	Mini-Mental-State-Examination
MNI	Montreal Neurological Institute
MRT/MRI	Magnetresonanz-Tomographie/Magnetic-Resonance Imaging
MTL	Medialer Temporallappen
N	Anzahl
Non-Converter	Patienten mit einer LKB die im Verlauf keine AD entwickeln
NINCDS-ADRDA	National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke/Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association
OVBM	Optimierte Voxelbasierte Morphometrie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
ROI	Region of Interest
SPM	Statistical Parametric Mapping
STD/SD	Standardabweichung/Standard Deviation
Tab.	Tabelle
TMT	Trail Making Test
VBM	Voxelbasierte Morphometrie
WHO	World Health Organization
WL	Wortliste
WM	White Matter
WMS-R	Wechsler Memory Scale-Revised

Einleitung

„Es ist, als würde ich im Dunkeln segeln.“

(Zitat von Iris Murdoch, 1997)

So poetisch anmutend umschreibt die betroffene Schriftstellerin Iris Murdoch, wie sich ihre Wahrnehmung veränderte, als sie 1997 erste Ausfallerscheinungen an sich bemerkte (Film „Iris“, 2001). Ähnliche Um- und Beschreibungen der schweren Krankheit Alzheimer Demenz sind von Klara Obermüller in einem sehr lesenswerten Buch von betroffenen Menschen zusammengetragen worden (*„Es schneit in meinem Kopf“*, 2006).

Eine deutlichere, weniger poetische Beschreibung der Alzheimer Demenz mit ihren für die betroffenen Personen sehr einschneidenden Auswirkungen als schwere Erkrankung mit den Hauptmerkmalen eines allmählich schleichend fortschreitenden Verlustes von Gedächtnis, Erinnerungen und weiteren kognitiven Funktionen drückt das folgende Zitat aus:

„Alles geht noch – bloß der Verstand setzt aus.“

(Aus dem Film „An ihrer Seite“, Sarah Polley, 2006)

Am 25. November 1901 begegnete der Pathologe und Nervenarzt Alois Alzheimer in Frankfurt am Main der Patientin, die ihn später berühmt machen sollte: Auguste D. Sie wurde von ihrem Ehemann in die Klinik gebracht, da sie sich innerhalb eines Jahres stark verändert hätte. So sei sie sehr eifersüchtig geworden, konnte die einfachsten Dinge im Haushalt nicht mehr verrichten, fühlte sich ständig verfolgt und versteckte Gegenstände im Haus.

Alzheimer protokollierte alle Begegnungen mit seiner Patientin akribisch

(Quelle: Hirnliga e. V.):

A.: „Wie heißen Sie?“

D.: „Auguste.“

A.: „Familienname?“

D.: „Auguste.“

A.: „Wie heißt ihr Mann?“

D. zögert erst, dann: „Ich glaube....Auguste.“

A.: „Wo sind sie hier?“

D.: „Hier und überall, hier und jetzt, sie dürfen mir nichts übel nehmen.“

Alzheimer stellte damals fest, dass seine Patientin Auguste D. keine Orientierung über Aufenthaltsort, Zeit und nur eingeschränkt zur eigenen Person hatte und häufig an den ihr gestellten Fragen vorbeiredete.

1906 berichtete Alzheimer erstmals ausführlich über diese Erkrankung und später publizierte er für die Fachwelt seine Beobachtungen und Erkenntnisse (Alzheimer, 1907). Sein damaliger Vorgesetzter Emil Kraepelin hat diese Entdeckung später (Kraepelin, 1913) als Morbus Alzheimer nach ihm benannt.

Seit der Erstbeschreibung durch Alois Alzheimer wurde und wird auf Mikro- und Makroebene an den Ursachen, der Diagnostik, den Behandlungsmöglichkeiten sowie den Auswirkungen intensiv geforscht. Dennoch zählt die Alzheimer Demenz (AD) zu denjenigen Krankheiten, für die bis heute keine adäquate Heilmethode verfügbar ist. So gibt es lediglich Medikamente in Form von Antidementiva und Nootropika, die die Symptome anfangs etwas lindern und den Verlauf der Krankheit um ca. ein Jahr verzögern, diese jedoch nicht grundsätzlich heilen können (Gutzmann, 2003). Auch die Ätiologie der Erkrankung ist bis dato nicht zufrieden stellend geklärt (WHO, 2005).

Nicht zuletzt auch, weil es immer mehr betroffene Menschen gibt und in den nächsten Jahrzehnten eine deutliche Zunahme erwartet wird (z. B. Bickel, 2001, 2002), ist die Alzheimer-Forschung nach wie vor von größter Bedeutung. In den letzten Jahren wurde neben der manifesten Erkrankung der möglichen klinischen Vorstufe „Leichte kognitive Beeinträchtigung“ (LKB) in der Forschung viel Aufmerksamkeit und Einsatz entgegen gebracht (Pantel und Schröder, 2006, Schröder et al., 2007, Petersen, 2004). Mit diesem Konzept wird eine verbesserte Früherkennung der ersten Symptome einer Alzheimer-Demenz verfolgt. Ein besseres Verständnis von Entstehung, Verlauf und Behandlung dieser Erkrankung wird damit konsequent angestrebt. Daher umfasst die vorliegende Arbeit neben Patienten mit einer AD und gesunden Kontrollpersonen (KG), vor allem eine größere Stichprobe von Patienten mit einer LKB.

Eine sichere Diagnose von Morbus Alzheimer ist auch heute noch erst post mortem (Kessler & Kalbe, 2000) möglich, doch eine der wichtigen Errungenschaften der intensiven weltweiten Alzheimer-Forschung ist eine stetige Verbesserung der Diagnose. Mit einer multimodalen Diagnostik, zu deren Bestandteil auch bildgebende Verfahren wie das strukturelle MRT und eine ausführliche neuropsychologische Untersuchung mit speziell entwickelten und zusammengestellten Testbatterien gelten, konnte die Sensitivität und Spezifität bei der Diagnoseerstellung verfeinert werden. Typischerweise zeigt sich bei Patienten mit einer AD eine deutliche Hirnvolumenminderung mit Beginn im Medialen Temporallappen im Vergleich zu gesunden Probanden (Braak & Braak, 1991). In abgemilderter Form findet man auch bei Patienten mit einer LKB solche Befunde (z. B. Pantel et al., 2003). Für die neuropsychologische Testperformanz gilt, dass Alzheimer-Patienten in vielen Bereichen schlechter abschneiden als LKB-Patienten und diese wiederum schlechtere Leistungen zeigen als gesunde Menschen (Barth et. Al., 2005, Petersen, 2004).

Was führt jedoch zu solchen Unterschieden? Wie hängen die pathologischen Prozesse zusammen? Wie bilden sich neuropsychologische Defizite hirnstrukturell ab? Was ist altersbedingter und was ist pathologischer Abbau von Hirnvolumina?

In der vorliegenden Promotionsarbeit kommen die strukturelle Magnetresonanztomographie (MRT) – als bildgebendes Verfahren – sowie insgesamt 17 Einzeltests (CERAD-NP, WMS-R, TMT, Uhrentest) – als neuropsychologische Verfahren – zum Einsatz, um solchen und ähnlichen Fragen nachgehen zu können.

Bisherige Studien haben zwar gezeigt, dass beobachtete neuropsychologische Defizite mit einem Abbau von hirmorphometrischen Strukturen einhergehen (und umgekehrt), jedoch wurde diese Erkenntnis, die sich mit Beobachtungen aus dem klinischen Alltag deckt, bisher nicht mit einer Methode untersucht, die Aussagen über einen genauen Zusammenhang zulässt. Es existieren viele Studien zu hirnstrukturellen Veränderungen bei Patienten mit LKB und Patienten mit AD sowie viele Arbeiten zu neuropsychologischen Testleistungen dieser Patientengruppen. Ebenfalls liegen einige Arbeiten mit struktureller MR-Bildgebung vor, die anhand von Region of Interest (ROI)-Analysen spezifische Hirnregionen untersucht und im anschließenden Schritt mit neuropsychologischen Leistungen korreliert haben (z. B. Pantel et al., 2004a, 2004b, Pantel & Schröder, 2006, Thomann et al., 2008).

Ein entscheidender Nachteil dabei ist, dass die bisher eingesetzten Methoden keine Korrektur von altersbedingtem Hirnvolumenabbau berücksichtigen können. Weiterhin wurden bisher auch nicht Zusammenhänge in Subgruppen mit individuell erstellten Referenzgehirnen (Templates) untersucht, die zum Beispiel genauere Rückschlüsse auf Heterogenität oder Homogenität innerhalb einer Gruppe zulassen. Insbesondere bei der Gruppe der Patienten mit einer LKB ist dies von Bedeutung, da seit wenigen Jahren sich hier der

Forschungsschwerpunkt auf die Unterscheidung zwischen „Converter“ und „Non-Converter“ konzentriert. Dies ergibt sich auch aus der Tatsache, dass nicht alle Patienten mit einer LKB zu einer AD „konvertieren“ und somit die Unterschiede zwischen „Converter“ und „Non-Converter“ von immenser Bedeutung für das Verständnis von Risikofaktoren, Symptomatik und Verlauf einer Alzheimer Demenz darstellen.

Die vorliegende Promotionsarbeit möchte einen Beitrag zur Schließung dieser Forschungslücke leisten. Neben den schon gut erforschten pathologischen hirmorphometrischen Veränderungen bei Patienten mit Alzheimer Demenz, wird hier den Fragestellungen nachgegangen, wie neuropsychologische Testleistung mit MR-strukturellen Hirnveränderungen assoziiert sind. Mittels der optimierten voxelbasierten Morphometrie (OVBM) werden hypothesengeleitet Zusammenhänge zwischen Testleistungen, als Ausdruck von objektiv erfassten kognitiven Funktionsstatus, direkt mit hirnstrukturellen Veränderungen analysiert. Durch die Erstellung von insgesamt sieben individuellen, stichprobenabhängigen Templates soll eine systematische Trennung des altersbedingten und pathologischen Abbaus von Hirnvolumina erfolgen sowie eine Untersuchung der Zusammenhänge von Testperformanz in den einzelnen Substichproben. Dabei wird das Augenmerk besonders auf die im derzeitigen Fokus der Forschung liegende Gruppe der Patienten mit einer Leichten kognitiven Beeinträchtigung gelegt. Vor allem an der Entstehung, dem Verlauf und der Symptomatik dieser angenommenen klinischen Vorstufe der Alzheimer Demenz wird sehr intensiv geforscht, um eine Früherkennung stetig zu verbessern. Zusätzlich wurde der Zusammenhang zwischen einer 3-Faktorenlösung neuropsychologischer Testleistungen (Wiedemann et al., in Vorbereitung) und zugrunde liegenden MR-morphometrischen Assoziationen untersucht.

Der Theorieteil der vorliegenden Arbeit beschreibt zunächst die Krankheitsbilder Alzheimer Demenz und Leichte kognitive Beeinträchtigung. Anschließend erfolgt eine Darstellung der strukturellen MR-Bildgebung und neuropsychologischen Untersuchungen als diagnostische Verfahren mit ihrer Bedeutung für den klinischen Alltag. Hierbei werden neben der Methode bisherige wichtige Befunde bei Patienten mit einer LKB im Vergleich zu Patienten mit AD und gesunden, kognitiv unbeeinträchtigten Kontrollpersonen (KG) vorgestellt. Basierend auf diesem Stand der Forschung werden die für diese Arbeit relevanten Fragestellungen als Hypothesen zusammengetragen. Im darauf folgenden Methodenteil werden die der Arbeit zugrunde liegenden Stichproben beschrieben, die einzelnen neuropsychologischen Testverfahren mit ihren Subtests vorgestellt sowie die Methode der optimierten voxelbasierten Morphometrie (OVBM) ausführlich dargestellt. Im nächsten Schritt erfolgt eine, bedingt durch die eingesetzte Methode, ausführliche Darstellung der ermittelten Ergebnisse. Eine anschließende Diskussion mit Ausblick bildet den Abschluss dieser Arbeit.

1 Theoretischer Hintergrund

1.1 Alzheimer Demenz (AD)

Im ersten Kapitel des theoretischen Hintergrundes der vorliegenden Arbeit wird zunächst das Störungsbild und die Symptomatik der AD dargestellt, im Anschluss daran das pathogenetische Stadienmodell nach Braak & Braak (1993). Dieses auf Basis von histopathologischen Untersuchungen entwickelte Modell zur Entstehung und Verlauf einer AD bildet eine wesentliche Grundlage für die Ableitung der Fragestellungen und Einordnung der Ergebnisse dieser Arbeit.

Anschließend werden in einzelnen Unterkapiteln die diagnostischen Kriterien, der Verlauf sowie die Epidemiologie der AD erläutert. Abschließend wird auf die multimodale Diagnostik einer AD eingegangen.

1.1.1 Störungsbild und Symptomatik

Die Alzheimer Demenz zählt zu den primär neurodegenerativen Erkrankungen. Im ICD-10 (WHO, 1993, 2005) wird die AD unter F00.00 kategorisiert und zählt dementsprechend zu den organisch bedingten psychischen Erkrankungen.

Charakteristisch für eine AD ist ein progredienter Abbau von höheren kognitiven Funktionen, bei dem im späteren Verlauf auch Veränderungen der Persönlichkeit und des Verhaltens betroffen sind (Förstl, 2006).

Es wird von einer familiären Häufung ausgegangen, bei der durch eine bestimmte Variante des Apolipoprotein-E-Gens (ApoE), das vierte Allel ($\epsilon 4$), die Wahrscheinlichkeit, eine AD zu entwickeln, bis zu dreifach erhöht ist (heterozygote Form) und in homozygoter Form sogar ein bis um das acht- bis zehnfache Risiko besteht (Farrer et al., 1997, Corder et al., 1993, van

Dujin et al., 1994). Allerdings wurden diese Befunde vor allem bei einem Auftreten einer AD vor dem 65. Lebensjahr beobachtet, der so genannten „präsenilen Alzheimer Demenz“ (Cruts et al., 2001) und scheinen auf eine Erkrankung nach dem 65. Lebensjahr nicht vorbehaltlos übertragbar zu sein.

Auf der Makroebene ist vor allem eine Atrophie des Temporal-, des Parietal- und später auch bei Teilen des Frontallappens zu beobachten (Kurz et al., 2003). Bedingt durch eine abnorme Tau(τ)-Protein-Ablagerung in den Neuronen kann mikroskopisch die Bildung von intrazellulären Neurofibrillenbündeln („Tangels“, „paired helical filaments“) nachgewiesen werden.

Eine weitere histopathologische Beobachtung bei der Entstehung einer AD stellen die extrazellulären neuritischen Plaques, die wiederum durch abnorme Beta(β)-Amyloidablagerungen („(Amyloid-) Plaques“, „Drusen“) entstehen, dar (Übersicht in Schröder & Pantel., 2006, Beyreuther et al, 1991 u. 1997, Schott et al., 2006). Ein Zusammenhang zwischen morphometrischen Veränderungen und Tau-Konzentrationen bei Patienten mit einer AD ist von Kaiser und Kollegen ermittelt worden (2008).

Durch die beschriebenen neurodegenerativen Prozesse kommt es zu einer Vielzahl von Symptomen, die sich in einem progressiven Abbau der kognitiven Leistungsfähigkeit der betroffenen Personen zeigen, besonders im Vergleich zu deren ursprünglichen kognitiven Funktionsniveau (Pantel et al. 2004).

Neben neuropsychologischen Funktionseinbußen, wie zum Beispiel Gedächtnis-, Konzentrations- und Aufmerksamkeitsleistungen, Sprache und visuospatialen Funktionen, kommt es auch zum Auftreten von nicht-kognitiven, psychopathologischen Beeinträchtigungen, wie Depressivität, Apathie, Aggressivität, motorischer und innerer Unruhe, Angstzuständen und einer ausgeprägten Reizbarkeit, die im Verlauf einer AD mit psychotischen Symptomen, wie Halluzinationen, Wahn und Verkennungen einhergehen können. Hinzu kommen häufig internistische und neurologische Erkrankungen (Wächtler,

2003, Förstl, 2006, Förstl & Schweiger, 2007, Ryden et al, 1988, Wenzel & Schröder, 1998, Schröder, 2000, Stoppe, 2000).

1.1.2 Pathogenetisches Stadien-Modell der AD

Basierend auf Untersuchungen zur Pathohistologie und dem Verlauf des Degenerationsprozesses (Braak und Braak, 1991) wurde ein Stadienmodell morphologischer Veränderungen bei AD entwickelt (Braak und Braak, 1993). Dieses Stadienmodell beinhaltet sechs zeitlich aufeinander folgende Stufen mit dem Schwerpunkt einer degenerativen Veränderung aufgrund einer Ausbreitung von Neurofibrillenbündel (Abb 1.1).

In den *Stadien I und II (Transentorhinale Stadien)* finden sich noch geringe degenerative Veränderungen im medialen Temporallappen (MTL) und im Hippocampus (HC). Bereits in diesen frühen Stadien gehen die Autoren von ersten, leichten kognitiven Defiziten aus.

In den zeitlich darauf folgenden *Stadien III und IV (Limbische Stadien)* zeigt sich bereits ein schwergradiger Befall des MTL mit einer Ausbreitung im limbischen System, das insbesondere den entorhinalen Cortex, HC und auch Amygdala einschließt. Zu diesem Zeitpunkt werden die kognitiven Defizite deutlicher und nachweisbarer. Außerdem zeigen sich erste Veränderungen der Persönlichkeit bei den betroffenen Personen. Die Kriterien für eine Demenz werden allerdings noch nicht erfüllt.

In den letzten beiden *Stadien V und VI (Neokortikale Stadien)* sind degenerative Veränderungen im Bereich des MTL sehr ausgeprägt mit einer Ausweitung auf die kortikalen Assoziationsfelder und den sensorischen Cortex. In diesen Stadien werden die Kriterien für eine Demenz erfüllt.

Interessanterweise folgt die, bedingt durch eine Anhäufung von Neurofibrillenbündeln, degenerative Veränderungen umgekehrt der kortikalen Myelinsierung (Braak und Braak,

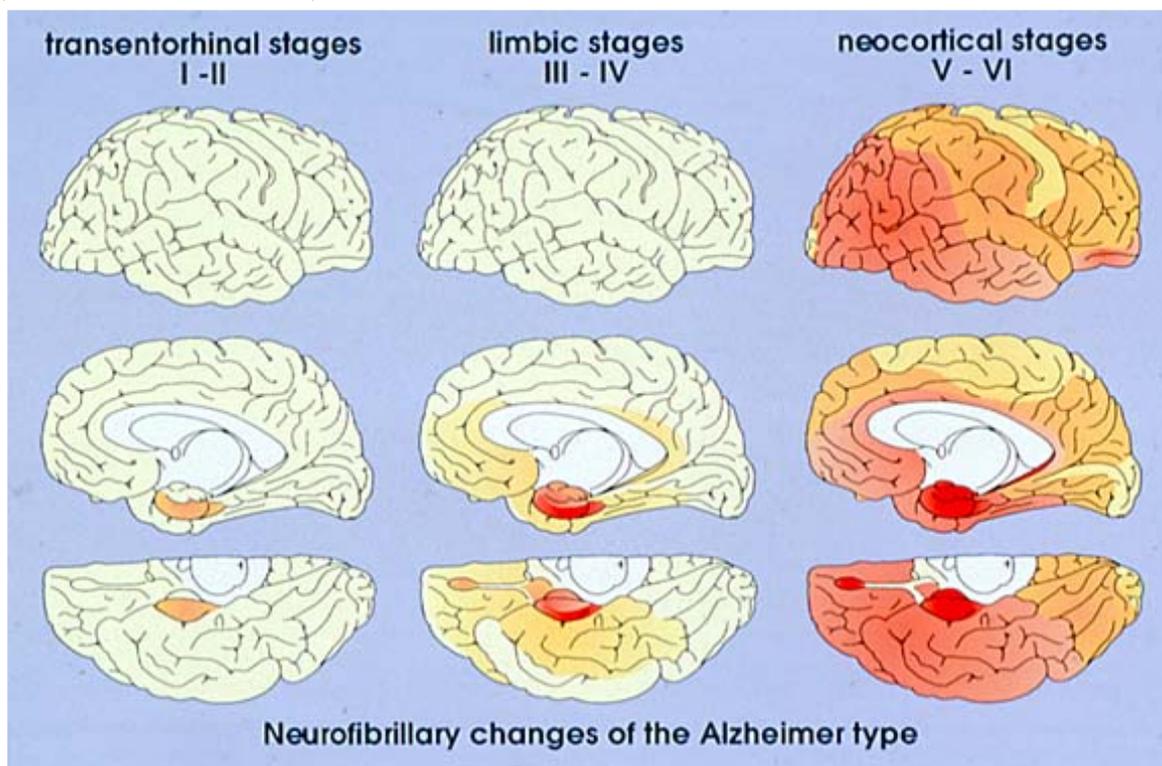
1996), was darauf schließen lässt, dass Regionen mit einer reduzierten Myelinisierungsdichte anfälliger sind.

Die beschriebenen Ergebnisse sind mit einer neueren Methode (Immunoreaktion durch AT8) und einer dünneren Schichtführung (5-15 µm in Paraffin) von den Autoren erst jüngst repliziert worden (Braak et al., 2006)

Dieses Modell berücksichtigt allerdings nicht den zweiten, meist parallel dazu verlaufenden, degenerativen Prozess durch die Bildung von extrazellulären Amyloid-Plaques (Ausführliche Übersicht in Walter und Haass, 2003).

Der langsame progrediente Verlauf einer AD mit kaum nachweisbaren diskreten kognitiven Defiziten zu Beginn wird mit diesem Stadienmodell hingegen sehr deutlich dargestellt und erscheint gut nachvollziehbar.

Abbildung 1.1 Stadienmodell morphologischer Veränderungen bei der Alzheimer-Demenz (Braak und Braak, 1993)



1.1.3 Diagnostische Kriterien

Im Folgenden werden die weltweit gängigen diagnostischen Kriterien für eine AD in zwei Unterkapiteln dargelegt und im Anschluss kurz gegenübergestellt.

1.1.3.1 ICD-10- und DSM-IV-Kriterien

Im klinischen Alltag kommen hauptsächlich die diagnostischen Kriterien der Weltgesundheitsorganisation, die „Internationale Klassifikation Psychischer Störungen“ (ICD-10, Kapitel V (F): WHO, 1993, 2005), oder der American Psychiatric Association, die „Diagnostischen und Statistischen Manuals Mentaler Störungen“ (DSM-IV: APA, 1994), zur Anwendung. Beide bekannten und international anerkannten Klassifikationssysteme verlangen die Entwicklung von multiplen kognitiven Defiziten (Gedächtnisstörungen und z. B. Sprachdefizite) mit einem schleichenden Verlauf einhergehend und mit einer signifikanten Beeinträchtigung der sozialen/beruflichen Tätigkeit für die betroffene Person. Die festgestellten, beobachteten kognitiven Defizite dürfen nicht durch eine andere organische Erkrankung, durch ein Delir oder eine andere psychische Störung, verursacht sein.

Beide Klassifikationssysteme sind sehr vergleichbar in ihren Diagnosekriterien, außer dass das ICD-10 ein genaues Zeitkriterium verlangt (mind. 6 Monate) und das DSM-IV wiederum über eine klarere Definition für die Alltags-Beeinträchtigungen verfügt.

In Anhang A1 erfolgt eine Gegenüberstellung der einzelnen Diagnosekriterien beider Klassifikationssysteme.

1.1.3.2 NINCDS-ADRDA-Kriterien

Im Unterschied zum klinischem Alltag wird in der Forschung seit Mitte der 80er Jahre die von der Arbeitsgruppe „National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Alzheimer’s Disease and Related Disorders (NINCDS-ADRDA)“ veröffentlichten diagnostischen Kriterien (McKhann et al., 1984) überaus häufig für Studien verwendet (Leach & Levy, 1994) und besitzen in ihren Grundzügen bis dato Gültigkeit.

Ein besonderes Merkmal der NINCDS-ADRDA-Kriterien ist die Diskrimination in eine wahrscheinliche AD und in eine definitive AD.

Für eine wahrscheinliche AD müssen objektivierbare Anhaltspunkte (z. B. mit neuropsychologischer Untersuchung) für eine demenzielle Entwicklung vorliegen, was mit mindestens zwei defizitären, kognitiven Bereichen einhergehen muss. Wichtig hierbei ist, dass eine progrediente Verschlechterung des betroffenen kognitiven Funktionsbereiches vorliegen muss und keine Bewusstseinstörung mit einem Krankheitsbeginn ab dem 40. Lebensjahr. Weitere Prämissen sind eine Einschränkung in der Bewältigung von Alltagsaufgaben, auffällige Laboruntersuchungen, Bildgebung und ggfs. eine familiäre Häufung einer AD, die die Diagnose erhärten können. Für die beschriebenen Symptome dürfen keine anderen Ursachen verantwortlich sein.

Eine definitive Diagnose der Alzheimer Demenz ist nach den NINCDS-ADRDA-Kriterien erst nach dem Tod durch eine zusätzliche Autopsie möglich.

Aus Anhang A2 ist eine detaillierte tabellarische Aufstellung der NINCDS-ADRDA-Kriterien zu entnehmen.

Erst kürzlich wurden die beschriebenen diagnostischen Kriterien von Dubois und Kollegen (2007) ergänzt und mit den aktuellen Ergebnissen aus der AD-Forschung in Einklang gebracht. Um die AD-Diagnostik zu verbessern, empfehlen die Autoren insbesondere einen vermehrten Einsatz moderner Diagnostik-Instrumente, wie zum Beispiel quantitative

Magnetresonanz-Tomographie (strukturelles MRT), Liquoruntersuchungen, um pathologische Entwicklungen auf der Mikroebene (Tau-Protein, Phosphor-Tau-Protein, Beta-Amyloid) zu erfassen, sowie den Einsatz von standardisierter neuropsychologischer Untersuchungen für eine Verbesserung der Reliabilität und Validität der Diagnose.

Im Grunde genommen empfehlen die Autoren eine Präzisierung der angewandten Methoden in den NINCDS-ADRDA-Kriterien.

Verglichen mit den diagnostischen Kriterien nach ICD-10 und DSM-IV (siehe Abschnitt 1.1.3.1) lassen die hier vorgestellten NINCDS-ADRDA-Kriterien eine präzisere Diagnosestellung für eine AD zu.

1.1.4 Verlauf

Der Verlauf einer AD ist, wie schon mehrfach angedeutet, langsam progredient bis zum Versterben der betroffenen Person (Förstl, 2006). Neben Einbußen von höheren, kognitiven Fähigkeiten nimmt das Funktionsniveau bei der Bewältigung von Alltagsaufgaben stetig ab und endet häufig in Verkennungen von nahe stehenden Angehörigen. Die meisten Autoren sind sich darüber einig, dass der gesamte neurodegenerative Prozess zwischen 20 und 30 Jahren andauert (Kurz et al, 2003, Elias et al., 2000, Zonderman, 2005), wobei für die einzelnen Krankheitsstadien eine hohe interindividuelle Varianz besteht. Durch Pharmakotherapien mit Antidementiva wie Acetylcholinesterasehemmer und NMDA-Antagonisten konnte der Verlauf für ca. ein bis manchmal sogar zwei Jahre positiv beeinflusst werden (Raskind et al., 2000, Winblad, 2001). Eine Unterbrechung des Verlaufes oder gar eine Heilung ist aus heutiger Sicht leider noch nicht möglich.

Das in Deutschland für den klinischen Alltag gängige Klassifikationssystem ICD-10 (WHO, 1993, 2005) unterscheidet den Verlauf einer AD in die drei Stadien „leichte Demenz“,

„mittelgradige Demenz“ und „schwergradige Demenz“. Abbildung 1.2 gibt einen Überblick über die im ICD-10 definierten einzelnen Stadien einer AD.

Abbildung 1.2 Stadieneinteilung einer AD nach ICD-10

Stadium

Leichte Demenz

Soziale und berufliche Aktivitäten sind zwar beeinträchtigt, doch es bleibt die Fähigkeit zum eigenständigen Leben. Körperhygiene und Urteilsvermögen sind erhalten.

Mittelgradige Demenz

Eine selbstständige Lebensführung ist unter Schwierigkeiten noch möglich, allerdings ist ein gewisses Ausmaß an Aufsicht erforderlich. Defizite des Sprachvermögens treten in diesem Stadium häufig auf sowie ist das Lernen neuer Informationen schwer beeinträchtigt.

Schwergradige Demenz

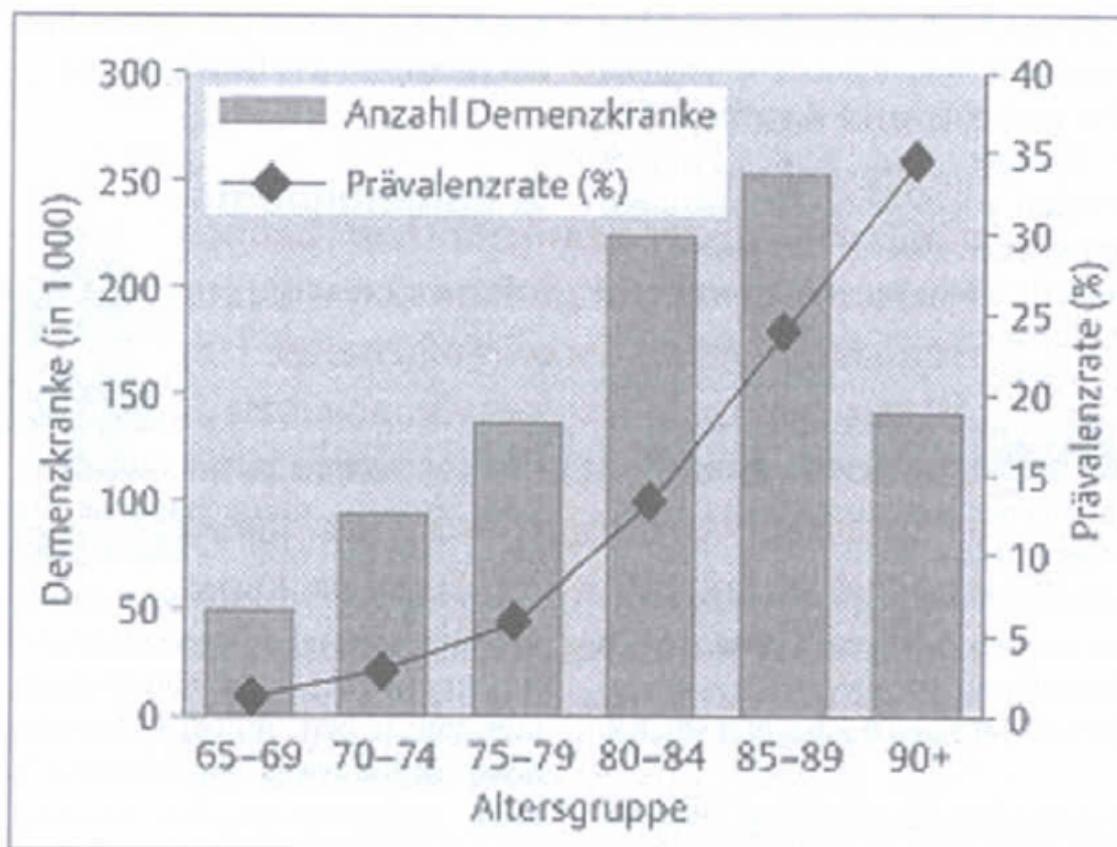
Eine schwere Beeinträchtigung der meisten Alltagsaktivitäten ist von einem solchen Ausmaß betroffen, dass eine dauerhafte Aufsicht vonnöten ist. Die betroffene Person kann nicht mehr selbstständig der Körperhygiene nachgehen, häufig ist ein Mutismus und Inkohärenz sowie eine Verknennung von Angehörigen zu beobachten.

1.1.5 Epidemiologie

Aktuell sind in Deutschland ca. 1.000.000 Menschen von einer Demenz betroffen. Die Prävalenzrate variiert zwischen 6 und 11,4 % (Deutsche Alzheimer Gesellschaft, 2006, Graham et al, 1997, Cooper u. Sosna, 1983, Weyrer u. Dilling, 1984, Bickel, 2001), dabei ist vor allem ein exponentieller Anstieg der Erkrankungen ab dem 65. Lebensjahr zu verzeichnen, bei denen bereits 10 bis 17 % der 80- bis 84-jährigen und ca. 35 % der Personen ab 90 Jahren und älter betroffen sind (siehe Abbildung 1.3).

Davon stellt die Alzheimer Demenz mit einem Anteil von ca. 70 % (Ritchie et al., 1992, Bickel 2002) der Betroffenen die häufigste demenzielle Erkrankung dar (Deutsche Alzheimer Gesellschaft, 2006, Bickel 2000), gefolgt von Vaskulären Demenzen (ca. 20 %).

Abbildung 1.3 Prävalenz demenzieller Erkrankungen in Abhängigkeit vom Alter (Bickel, 2002)



Seltener ist dagegen das Auftreten von demenziellen Erkrankungen, wie zum Beispiel einer Lewy-Körperchen-Demenz, Morbus Pick oder der Creutzfeld-Jakob-Krankheit.

Ein Überblick über die Demenzprävalenzen und -inzidenzen in Abhängigkeit des Alters ist in Anhang B tabellarisch aufgeführt.

Bedingt durch die soziodemographische Entwicklung in Deutschland, wird von einer deutlichen Zunahme von Demenzerkrankungen ausgegangen. Für die Alzheimer Demenz liegen Schätzungen für das Jahr 2050 um bis zu 2.290.000 betroffene Personen vor (Deutsche

Alzheimer Gesellschaft, 2006). Bickel (2001) geht ebenfalls von einem Überschreiten der 2-Millionen-Grenze im Jahr 2050 aus. Dies würde aus heutiger Sicht eine Verdreifachung bedeuten.

Daher ist es umso bedeutender, dass Prädiktoren und die Ursache für eine Alzheimer Demenz intensiv erforscht werden, was nicht nur im Interesse der Einzelschicksale liegt, sondern auch gesamtgesellschaftlich eine enorme Kostenbelastung für das Gesundheitssystem darstellen würde (Gutzmann, 2007, Wächtler, 2003).

Die Leichte kognitive Beeinträchtigung (LKB) als putative Vorform einer Alzheimer Demenz erhält demnach eine besondere Bedeutung. Ursachen und Risikofaktoren sowie die Vorteile einer frühen Behandlung können bei Personen mit einer LKB durch eine Früherkennung besser identifiziert werden.

Aus diesem Grunde erfolgt für die LKB mit den zugrunde liegenden verschiedenen Konzepten in einem eigenen Unterkapitel eine detaillierte Ausführung (siehe Kapitel 1.2).

1.1.6 Multimodale Diagnostik

Wie schon bei den NINCDS-ADRDA-Kriterien nach McKhann und Kollegen (1983) sowie deren Erweiterung durch Dubois und Kollegen (2007) in Abschnitt 1.1.3.2 beschrieben, spielt eine multimodale Diagnostik zur Demenzabklärung eine sehr wichtige Rolle bzw. ist aus heutiger Sicht nicht mehr weg zu denken.

Eine multimodale Diagnostik sollte immer ein psychiatrisches Gespräch, neuropsychologische Testdiagnostik, Einsatz von Bildgebenden Verfahren (strukturelles MRT und ggfs. PET), Routine-Laboruntersuchung, Liquoruntersuchung (Tau, Phosphor-Tau und Beta-Amyloid) und Gen-Extraktion (ApoE) beinhalten (z. B. Förstl, 2006, Schott et al., 2006).

Die Untersuchungen mit multimodaler Diagnostik sind sehr aufwändig, zeit- und kostenintensiv, aber für eine sichere Diagnosestellung unabdingbar, vor allem, um den präzise ausgearbeiteten NINCDS-ADRDA-Kriterien gerecht zu werden und auch dem Ziel näher zu kommen, eine AD schon zu Lebzeiten sicher diagnostizieren zu können. Und um vor allem die angenommene klinische Vorstufe, die LKB, möglichst früh zu erkennen sowie die Ursachen, Verlauf und Symptomatik besser erforschen und nicht zuletzt auch, um möglichst früh und sicher therapeutisch intervenieren zu können.

1.2 Leichte kognitive Beeinträchtigung (LKB)

In den vorangegangenen Abschnitten ist die Symptomatik, die Epidemiologie und der Verlauf einer Alzheimer Demenz beschrieben worden. Es ist auch deutlich geworden, dass es sich um einen progredienten neurodegenerativen Prozess handelt, der sich über mehrere Jahrzehnte erstrecken kann und mit diskreten Einbußen der kognitiven Leistungsfähigkeit lange vor der Diagnosestellung einhergeht. Vor der Diagnose einer AD muss es dementsprechend ein prodromales Stadium geben (Davatzikos et al., 2008), das im deutschsprachigen Raum in den letzten Jahren vermehrt mit „Leichte kognitive Beeinträchtigung“ (LKB) bezeichnet wird. In mehreren Studien wurde nachgewiesen, dass Patienten mit einer LKB eine Art Mittelstellung zwischen gesunden, kognitiv nicht-beeinträchtigten Personen und Patienten mit einer manifesten AD einnehmen (Pantel und Schröder, 2006, Petersen, 2004, Schönknecht et al., 2005). Diese Beobachtung wurde auf den verschiedenen Bereichen der Marker, wie zum Beispiel Konzentration des Tau-Proteinspiegels (Schönknecht et al, 2003, 2007), erhöhten Anteil an β -Amyloidpeptiden ($A\beta_{42}$) im Liquor (Jensen et al., 1999, Mayeux et al., 1999), MR-Morphometrischen Veränderungen (Pantel et al, 2003, Pantel und Schröder, 2006) und neuropsychologischer Testleistungen (Barth et al., 2005), gemacht. Wichtig ist dabei die Abgrenzung von einem altersgerechten, physiologischen Abbau von kognitiven Fähigkeiten

(und Hirnvolumina) und zum Beispiel Beeinträchtigungen der kognitiven Leistungsfähigkeit bedingt durch affektive Störungen (Barth et al., 2005). Burns und Zaudig (2002) gehen davon aus, dass betroffene Personen, die unter einer LKB leiden, eine höhere Wahrscheinlichkeit haben, eine AD zu entwickeln. Eine ausführliche Übersicht hierzu bieten Pantel und Schröder (2006), die diese Befunde unterstützen.

Petersen und Kollegen stellten schon 1997 fest, dass jährlich 10 bis 15 % der Patienten mit LKB eine manifeste AD entwickeln. Deutliche höhere Konversionsraten sind von Jack und Kollegen (1999) in einem Beobachtungszeitraum von 32 Monaten ermittelt und auch von anderen Arbeitsgruppen beobachtet worden (Ritchie et al, 2001, Busse et al., 2003).

Epidemiologisch variiert die Prävalenz einer LKB - je nach Studie, Methodik und LKB-Konzept - zwischen 3 und 20 % bei Personen ab dem 65. Lebensjahr (Bruscoli, 2004, Ebly, 1995, Busse et al., 2003, Gauthier et al., 2006). Wurden die Kriterien nach dem „Aging-Associated-Cognitive-Decline (AACD)“ angelegt, lagen die Prävalenzraten in der Gruppe der 68- bis 78-jährigen gar bei 26,6 % (Hänninen et al., 1996). Mit einer Prävalenzrate von 24 % kamen Schönknecht und Kollegen (2005) bei einer Stichprobe von 66-jährigen zu einem ähnlichen Ergebnis.

Es liegt auf der Hand, dass durch die Anwendung von unterschiedlichen Kriterien für eine LKB eine Vergleichbarkeit der bisherigen Ergebnisse erschwert wird (Ritchie und Touchon, 2000). Auch wenn nicht alle betroffenen Personen mit einer LKB eine AD entwickelten, konnte in größeren, repräsentativen Studien gezeigt werden, dass innerhalb von ca. drei Jahren bis zu 40 % der betroffenen Patienten mit einer LKB eine manifeste AD entwickelt haben (Cooper et al, 1996, Devanand et al., 1997, Petersen et al., 1999, Bennett et al., 2002). Man kann also davon ausgehen, dass zu mindestens ein erheblicher Anteil der Patienten mit einer LKB sich im prodromalen Stadium einer AD befindet. Dieser eignet sich daher besonders gut, um den pathologischen Prozess einer AD im Frühstadium - sozusagen in der Entwicklungsphase - besser zu verstehen. Dabei besteht neben der Möglichkeit, möglichst

differenziert Faktoren für die Pathogenese einer AD zu entdecken, auch die Aussicht protektive Faktoren der betroffenen Personen ausfindig zu machen. Da verständlicherweise nur wenige pathologische Untersuchungen von Patienten mit einer LKB vorliegen (Übersicht in Pantel und Schröder, 2006), bekommen in vivo Methoden einen dementsprechend höheren Stellenwert.

Bei der Betrachtung des Konzeptes einer LKB muss zwischen einer „Diskontinuitätshypothese“ und einer „Kontinuitätshypothese“ unterschieden werden. Die Diskontinuitätshypothese besagt eine Unterscheidung zwischen einem physiologischen Altersabbauprozess und einem parallel dazu verlaufenden pathologischen Prozess, hingegen die Kontinuitätshypothese von einem fließenden Übergang ausgeht. Viele Ergebnisse stützen den einen Ansatz, wiederum gibt es auch viele Befunde für die alternative Hypothese. Hinzu kommt, dass die kognitiven Leistungen von Patienten mit einer LKB über längere Zeit im Verlauf äußerst stabil bleiben können, bevor es schließlich zu einem Leistungsabfall kommt (Small et al., 2003). Eine kritische Übersicht liefert Schröder et al. (2007).

Zum besseren Verständnis werden im folgenden Abschnitt die verschiedenen Konzepte der LKB im Detail ausgeführt.

1.2.1 Verschiedene Konzepte der LKB

Erste Abgrenzungsbeschreibungen von einer demenziellen Entwicklung und einem altersbedingten Nachlassen von Gedächtnisleistungen wurden bereits Anfang der 60er Jahre (Kral, 1962) mit der Einführung des Begriffs „benign senescent forgetfulness“ vorgenommen. Seitdem sind viele weitere Konzepte, diagnostische Kriterien und Operationalisierungssysteme zur Leichten kognitiven Beeinträchtigung entwickelt worden (Überblick in Schröder et al., 1998). Die wichtigsten sollen hier und im folgenden Abschnitt vorgestellt werden.

AAMI (Age Associated Memory Impairment):

Dieses Konzept ist 1986 von dem National Institute of Mental Health entwickelt worden und beschreibt leichte altersbedingte Gedächtnisdefizite in einer gesunden Population älterer Personen (Crook et al., 1986). Als Hauptkriterien des AAMI-Konzeptes gelten subjektiv empfundene Beeinträchtigungen von Gedächtnisleistungen bei der Bewältigung von Alltagsaufgaben (mit schleichendem Verlauf) bei Personen über 50 Jahren mit einem IQ von mindestens 95 und mindestens einer Standardabweichung bei einem Test zum sekundären Gedächtnis. Als Ausschlusskriterien gelten Hinweise auf internistische, neurologische oder psychiatrische Erkrankungen, die Gedächtnisdefizite verursachen können. Kritik an diesem Konzept zielt vor allem auf die zugrunde liegenden Normwerte junger, gesunder Erwachsener, was damit einen physiologischen, altersbedingten Leistungsabbau unberücksichtigt lässt (Schröder et al, 1998).

ACMI (Age Consistent Memory Impairment):

Kurz nach Veröffentlichung des AAMI-Konzeptes kritisierten Blackford und La Rue (1989) am AAMI-Konzept, dass durch den relativ hoch angesetzten IQ von 95 bereits 37 % der Bevölkerung ausgeschlossen würde. Aus diesem Grunde entwickelten sie das ACMI-Konzept, das sich vom AAMI in folgenden Punkten maßgeblich unterscheidet:

Alle Tests, die nach dem ACMI-Konzept durchgeführt wurden, sollten bei mindestens 75 % der Patienten mit Leistungen innerhalb einer Standardabweichung des Mittelwertes der entsprechenden Altersgruppe liegen. Es wurde mit standardisierten Fragebögen gearbeitet, bei denen ggfs. subjektiv empfundene Beeinträchtigungen des Gedächtnisses ermittelt wurden. Hinzu kommt, dass das Alter der Studienteilnehmer auf 50 bis 79 Jahre festgelegt war. Zusammenfassend kann man die Aussage treffen, dass sich die Konzepte des AAMI und

ACMI zwar sehr ähneln, doch dass das ACMI mit standardisierten Methoden arbeitet bzw. dies zur Erfüllung der Kriterien verlangt.

LKS (Leichte kognitive Störung):

Dieses Konzept bzw. diese diagnostische Kriterien aus dem ICD-10, Kapitel V, F06.7 (WHO, 1993, 2005) ist deutlich vom Konzept der LKB abzugrenzen. Es ähnelt zwar sehr den Kriterien für eine LKB und stellt ein Konzept dar, dass kognitive Beeinträchtigungen zwar vorhanden sein müssen und gleichzeitig keine Demenz vorliegen darf, doch beziehen sich die kognitiven Einbußen auf eine fassbare körperliche Erkrankung, wie zum Beispiel Tumoren und Herz-Kreislaufbeschwerden, und stellen keine Alzheimer Demenz im Vorstadium dar.

MCI (Mild Cognitive Impairment):

Dieses von Petersen und Kollegen erstmals 1999 eingeführte Konzept geht von folgenden Kriterien für die Erfüllung der Diagnose einer MCI aus:

- Die betroffene Person muss über eine subjektiv empfundene Beeinträchtigung des Gedächtnisses empfinden, was evtl. sogar von einer nahe stehenden Person fremdanamnestisch bestätigt werden kann
- Keine Beeinträchtigungen in der Bewältigung der Alltagsaufgaben
- Ein normales, allgemeines kognitives Funktionsniveau
- Objektivierbare Störung der Gedächtnisleistungen (mindestens 1,5 Standardabweichung unter den alters- und bildungsbedingten Normwerten)
- Es darf keine Demenz vorliegen

Mit dem Ziel einer begrifflichen Präzisierung hat die gleiche Arbeitsgruppe 2001 die Bezeichnung „amnesic MCI“ (Petersen et al., 2001) eingeführt, so dass bei vorliegenden objektivierbarer Gedächtnisstörungen andere kognitive Funktionsbereiche bei Patienten mit

einer MCI gut erhalten sind bzw. gut erhalten sein dürfen. Für die Diagnose MCI ist außerdem wichtig, dass betroffene Personen ihren Alltag eigenständig bewältigen können und eine Demenz sicher ausgeschlossen werden kann. Zusätzlich verlangt das MCI-Konzept im Clinical Dementia Rating (CDR, Morris, 1993) eine Einstufung als „fragliche Demenz (Score: 0,5)“ (Petersen et al., 2001, 2003).

1.2.2 Aging Associated Cognitive Decline (AACD)

Dieses von der Arbeitsgruppe der International Psychogeriatric Association (Levy, 1994) entwickelte Konzept wird heute neben den diagnostischen Kriterien des MCI-Konzeptes in der Forschung am häufigsten angewendet.

Im Unterschied zum MCI-Konzept werden in diesem Konzept nicht nur das sekundäre Gedächtnis, sondern auch weitere kognitive Funktionsbereiche berücksichtigt (Sprache, abstraktes Denken, Aufmerksamkeit und Konzentration sowie visuell-räumliches Vorstellungsvermögen). Es ist damit zwar breiter angelegt, in vielen Punkten jedoch weitaus präziser als das MCI-Konzept. Es verlangt auch einen subjektiv empfundenen Leistungsabbau, allerdings mit der Zeitangabe von 6 Monaten. Neben einem allgemeinen Abbau an kognitiver Leistungsfähigkeit muss in mindestens einem der fünf genannten kognitiven Funktionsbereiche eine Standardabweichung von den alters- und bildungsabhängigen Normwerten vorliegen. Und es dürfen keine anderen Ursachen vorhanden sein, die eine zerebrale Dysfunktion hervorrufen könnten. Ein entscheidender Vorteil ist, dass sich das AACD-Konzept nicht nur auf den „amnestischen Typ“ einer LKB beschränkt, sondern von einer heterogenen Patientengruppe ausgeht, die unter unterschiedlichen kognitiven Leistungseinbußen leiden können. Und nicht zuletzt bieten die diagnostischen Kriterien des AACD eine höhere Genauigkeit als zum Beispiel die Konzepte

des AAMI und ACMI, da die Anwendung speziell, normierter neuropsychologischer Testverfahren implizit verlangt wird.

1.2.3 Abgrenzung von AACD zu anderen LKB-Konzepten

Durch präzisere diagnostische Kriterien, im Vergleich zum Beispiel zu dem in der Forschung ebenfalls gängigen MCI-Konzept, ist eine Vergleichbarkeit der Studien besser gewährleistet.

Entscheidend ist aber vor allem, dass die AACD-Kriterien neben Einbußen im Bereich der Gedächtnisleistungen auch andere kognitive Domänen, wie zum Beispiel Sprache, visuospatiale Fähigkeiten und Konzentrationsvermögen, berücksichtigt. Wenn von der Annahme ausgegangen wird, dass die AACD die putative Vorform einer AD darstellen könnte, dann ist es auch sinnvoll andere betroffene kognitive Bereiche zu berücksichtigen und zusätzlich einzuschließen. Wie weiter oben bereits (Abschnitt 1.2) zitiert, haben epidemiologische Studien gezeigt, dass eine amnestische LKB eher selten zu beobachten ist (Ritchie et al., 2001, Schönknecht et al., 2005), was wohl auch zu einer Revision des MCI-Konzeptes geführt hat (Winblad, 2004, Petersen et al, 2004). Hier wird nun zwischen dem bekannten „amnesic MCI“ zusätzlich zwischen „multidomain MCI amnesic“, „multidomain MCI non-amnesic“ und „single-non-memory MCI“ unterschieden. Aus heutiger Sicht lässt sich über die klinische Anwendbarkeit noch keine Aussage treffen, es ist allerdings eine deutliche Ähnlichkeit zum AACD-Konzept erkennbar.

Aus den genannten Gründen wurde in der vorliegenden Arbeit bei der Einschließung der LKB-Stichprobe das AACD-Konzept zugrunde gelegt. Die wortwörtliche Übersetzung ins Deutsche „Altersassoziierter kognitiver Leistungsabbau“ ist hingegen etwas unglücklich gewählt und wird auch wegen seiner Unüblichkeit in der Literatur nicht verwendet. In der deutschen Literatur hat sich der Begriff „Leichte kognitive Beeinträchtigung (LKB)“

durchgesetzt, so dass nun im Folgenden der Begriff LKB mit dem des AACD gleichgesetzt verwendet wird.

Nach der Ausführung der Störungsbilder der Alzheimer Demenz und der klinisch angenommen Vorstufe Leichte kognitive Beeinträchtigung wird im folgenden Abschnitt näher auf die hier eingesetzten Methoden eingegangen und die aktuelle Befundlage hierzu dargestellt.

1.3 Magnetresonanz-Tomographie (MRT) und Neuropsychologie in der Alzheimer-Forschung und Diagnostik

In diesem Kapitel erfolgt eingangs eine kurze Beschreibung der allgemeinen physikalischen Grundlagen der MRT und ihre Bedeutung für den klinischen Alltag. Darauf folgend wird ein Überblick über bisherige Studien mit struktureller MRT bei Alzheimer Demenz und Leichter kognitiver Beeinträchtigung gegeben. Daran anschließend wird die Bedeutung der Neuropsychologie, insbesondere die neuropsychologische Diagnostik, mit einer Übersicht über bisherige Studien zur AD und LKB dargestellt. Abschließend werden bisherige Studien mit bildgebenden Verfahren in Kombination mit neuropsychologischen Daten vorgestellt und der aktuelle Stand der Forschung dargestellt.

1.3.1 Physikalische Grundlagen der Magnetresonanz-Tomographie (MRT)

Menschliches Gewebe besteht zum Großteil aus Wasser, Lipiden, Proteinen und auch anderen Makromolekülen, die eine sehr große Anzahl von Wasserstoffatomen enthalten, deren Kern aus einem positiv geladenen Elementarteilchen und einem Proton besteht.

Insbesondere die magnetischen Eigenschaften der in größerer Anzahl im Körper verfügbaren Wasserstoffatome bzw. deren Kerne bilden eine fundamentale Voraussetzung für die MRT.

Angeregt durch ein starkes äußeres Magnetfeld, wie es in den gängigen Kernspintomographen in einer Stärke zwischen 1,5 bis 3,0 Tesla erzeugt wird, entsteht eine parallele Ausrichtung des magnetischen Momentes im Wasserstoffkern („Kernspin“). Das Einstrahlen eines hochfrequenten Radioimpulses bewirkt eine Auslenkung des Protons aus dieser parallelen Ausrichtung, was wiederum unter Aufnahme von Energie passiert. Nach Beendigung des Radioimpulses kehrt die Netto-Magnetisierung in ihre parallele Ausrichtung zurück (Relaxation). Die hierbei abgegebene Energie kann im Kernspintomographen als Signal gemessen und weiterverarbeitet werden. Durch die Wahl geeigneter Hochfrequenzimpulse kann die „Kippung“ sehr präzise beeinflusst werden.

Durch Gradientenfelder kann eine präzise Ortskodierung der erhaltenen Signale ermöglicht werden. Der zeitliche Verlauf wird von zwei Konstanten bestimmt. Der T1-Relaxationszeit („Spin-Spin-Wechselwirkung“) und der T2-Relaxationszeit („Spin-Gitter-Wechselwirkung“). Durch die Auswahl verschiedener Mess-Protokolle kann der Einfluss der einen Konstanten hervorgehoben oder unterdrückt werden, so dass je nach Messequenz die errechneten Bilder entweder T1- oder T2-gewichtet sind.

Die Abbildungseigenschaften der MRT ermöglichen die Darstellung zerebraler Strukturen in vivo in einer zuvor nicht erreichbaren Auflösung und Kontrastierung. Durch Anwendung von T1- oder T2-gewichteten Sequenzen kann unterschiedliches Gewebe differenziert werden und - je nach diagnostischer Fragestellung - pathologische Prozesse abgegrenzt bzw. abgebildet werden (Detaillierte Übersicht in Jäncke, 2005, Ashburner und Friston, 2000, 2005).

In der morphometrischen Untersuchung des Gehirns mit seinen verschiedenen Strukturen kommen in der Regel verschiedene Messmethoden zum Einsatz. Im einfachsten Fall werden zerebrale Veränderungen, wie zum Beispiel eine Atrophie in bestimmten Regionen, von einem Untersucher durch visuelle Befundung des MRT-Bildes eingeschätzt, was zwar den Vorteil einer ökonomischen und schnelle Handhabung darstellt, jedoch einer hohen Subjektivität unterliegt.

Um regionale, strukturelle Unterschiede im Gehirn zu untersuchen, wird mit der Auswertungsmethode der voxelbasierten Morphometrie (VBM) das gesamte dreidimensionale Hirnvolumen automatisiert und somit unabhängig von der Subjektivität des Untersuchers auf der Voxel-Ebene, das heißt auf der Volumenelement-Ebene, nach Anteilen von grauer (gm=gray matter) Substanz, weißer (wm=white matter) Substanz sowie von Liquor (csf=cerebrospinal fluid) analysiert. Vor der eigentlichen Analyse findet ein Pre-Processing statt, bei dem alle MRT-Bilder von den an der Untersuchung teilgenommen Personen auf ein einheitliches Maß gebracht werden. Eine genauere Beschreibung der VBM und der optimierten VBM erfolgt in Kapitel 3.6.

1.3.2 MRT-Diagnostik im klinischen Alltag

Im klinischen Alltag ist besonders die craniale MRT (cMRT) für die Differentialdiagnostik psychischer Störungen von großer Bedeutung. Ganz wesentlich bei allen Arten von hirnganischen Veränderungen, die zum Beispiel auch sekundär verursachte demenzielle Syndrome verursachen können (z. B. Tumorerkrankungen, subdurale Hämatome, vaskuläre Veränderungen, Hydrocephalus, Infektionen) ist die cMRT als (differential-) diagnostisches Instrument nicht mehr aus dem klinischen Alltag wegzudenken und hat sich vor allem als wichtiger Bestandteil einer multimodalen Diagnostik bei der Demenzabklärung etabliert (vgl. Abschnitt 1.1). Zukunftsweisend sind neuere Entwicklungen, diagnostisch erhobene strukturelle MRT mit wenig Aufwand, wie zum Beispiel semi-automatisierten Auswertung des Temporal Horn Index (THI, Giesel et al., 2006) mit einer speziellen Software. Durch diese ökonomische Methode kommen die Ergebnisse aus der Forschung anwendungsfreundlich und kompatibel mit dem klinischen Ablauf zur Geltung.

1.3.3 MRT und altersbedingte strukturelle Veränderungen

Generell ist es schwierig, bei älteren Patienten mit körperlichen Erkrankungen zwischen einer LKB und einer LKS zu unterscheiden. Nach Hentschel und Kollegen (1998) ist eine Differenzierung zwischen altersphysiologischen und pathologischen Veränderungen in bildgebenden Studien ein bisher nicht gelöstes Problem. De Leon und Mitarbeiter (2001) konnten zeigen, dass sich Hirnvolumina bei gesunden Probanden jährlich um etwa 0,24 % reduziert, so dass man von einem altersbedingten „normalen“ Substanzabbau sprechen kann. Substanzverlust in spezifischen Hirnregionen wie Hippocampus (Mueller et al, 1998) und präfrontale Cortex (Raz et al., 1997, Salat et al, 1999, 2001, Tisserand et al., 2002, 2004) konnten ebenfalls nachgewiesen werden. Gleich mehrere Untersuchungen konnten zeigen, dass der Substanzabbau schon im jungen Erwachsenenalter beginnt und einen fast linearen Verlauf nimmt (Gur et al., 1999, Passe et al., 1997, Pfefferbaum et al., 1994, Sullivan et al., 1995, Chan et al., 2001). Interessanterweise zeigen neuroanatomische Arbeiten, dass die Volumenminderung hauptsächlich auf einer Schrumpfung größerer Neuronen der grauen Substanz resultiert. Ein Zelluntergang bei der grauen Substanz scheint bis zum 55. Lebensjahr hingegen nicht ins Gewicht zu fallen (Haug, 1987, Peters et al., 1998, Terry et al., 1987).

Coffey und Kollegen (1992) konnten ergänzend hierzu zeigen, dass vor allem Volumenstrukturen des Medialen Temporallappens mit steigendem Lebensalter abnehmen und zwar unabhängig von einer demenziellen Entwicklung. Also einer Region, die nach dem bereits vorgestellten Stadienmodell von Braak und Braak (1993) bei der Entstehung einer Alzheimer Demenz schon im prodromalen Stadium betroffen ist.

1.3.4 Strukturelle MRT-Befunde bei AD und LKB

Das MRT hat durch eine höhere Auflösung der Bildqualität und ausbleibenden Strahlenbelastung für die Patienten die Computer-Tomographie (CT) bei der AD-Frühdagnostik weitestgehend abgelöst. Mit entsprechenden Techniken können mittels der hochauflösenden MRT präzise regionale Hirnvolumina zum Beispiel bei Patienten mit einer AD oder einer LKB bestimmt werden. Durch die Identifizierung struktureller Veränderungen von Hirnvolumina kann und soll eine Verbesserung der Frühdagnostik herbeigeführt werden. Insbesondere morphologische Korrelate von quantifizierbaren kognitiven Auffälligkeiten in Form von neuropsychologischer Testperformanz können als Surrogatmarker des progredienten Verlaufes eines pathologischen Prozesses herangezogen und unter anderem auch für Verlaufsuntersuchungen als diagnostisches Mittel eingesetzt werden.

Darüber hinaus lassen Assoziationen der neuropsychologischen Testperformanz zu MR-Morphometrischen Alterationen auch Rückschlüsse über die neurobiologischen Grundlagen der jeweiligen kognitiven Funktion zu („Brain Mapping“).

Ein weiterer Aspekt, der jedoch über die vorliegende Arbeit hinausgeht, ist die Differentialdiagnose zu anderen dementiellen Erkrankungen und Prozessen (Pantel und Schröder, 2006).

Im Vergleich zu den weiter oben beschriebenen altersbedingten, physiologischen morphometrischen Veränderungen zeigt sich bei einer AD eine globale Hirnatrophie mit einem Abbau von Neuronen im Bereich der Temporal- und Parietallappen, wobei später auch der Frontallappen betroffen ist (Kurz et al., 2003, Pantel et al, 2004, Pantel und Schröder, 2006). Es ist daher nicht verwunderlich, dass der Schweregrad einer AD mit einer Zunahme der zerebralen Atrophie stark korreliert (Förstl, 2006, Coimbra, 2006), was sich gerade in einem schnellen, progredienten Verlauf deutlich zeigt. Wie in Abschnitt 1.3.3 erwähnt, hat die

gleiche Arbeitsgruppe bei gesunden Probanden zwar auch eine Atrophie beobachtet, doch bei weitem nicht so ausgeprägt wie bei der AD-Patientengruppe (Chan et al., 2001).

Viele frühere Studien mit Einsatz der MRT als bildgebende Methode beschränkten sich auf die lokale Auswertung von Substrukturen des Medialen Temporallappens (Erkinjuntti et al, 1993, Victoroff et al., 1994) mit einer eher geringen Interrater-Reliabilität. Hierzu muss erwähnt werden, dass zu diesem Zeitpunkt die von Ball und Kollegen (1985) aufgestellte Hypothese, dass es sich bei der AD schwerpunktmäßig um eine „hippokampale Demenz“ handelt, versucht wurde in einer Vielzahl von Arbeiten zu überprüfen, und dementsprechend andere Hirnregionen außen vor gelassen wurden. In späteren Studien fanden zwar die Ventrikelgröße, Gesamthirnvolumina und auch der gesamte Mediale Temporallappen mehr Beachtung (Cuenod et al., 1993, Murphy et al., 1993 und DeCarli et al., 1995), doch Bereiche des Frontal- und Parietallappens wurden auch hier noch wenig in die Analysen miteinbezogen.

Durch die Entwicklung von verfeinerten Auswertetechniken, wie zum Beispiel die Voxelbasierte Morphometrie (VBM) durch Ashburner und Friston (2000, 2005), konnte durch eine globale, automatisierte Auswertung diesen bisherigen methodischen Einschränkungen entgegengewirkt werden. Eine weitere Verbesserung der Methodik stellt die Umstellung von meist ca. 5 mm MR-Schichtdicke auf 1 mm dar. Durch die VBM ist eine Beschränkung auf lokale Hirnregionen nicht mehr notwendig, da durch eine automatisierte Auswertung das ganze Gehirn mit seinen einzelnen Regionen segmentiert und ausgewertet wird. Interessanterweise zeigten dennoch viele VBM-Studien beim Vergleich von gesunden Kontrollpersonen und Patienten mit einer AD signifikante Volumenreduktionen insbesondere im Bereich des Gyrus Hippocampalis, Hippocampus, Gyrus Cinguli und dem entorhinalen Cortex (Bobinski et al., 1999, Baron et al., 2001, Frisoni et al., 2002, Busatto et al., 2003, Karas et al., 2003, Matsunari et al, 2007). Somit sind viele der bereits zitierten Studien ohne Anwendung von VBM zum Großteil bestätigt worden. Scheltens und Kollegen (2002) geben

dennoch zu bedenken, dass eine Atrophie im Bereich des Hippocampus nicht ausreichend für die Diagnose einer AD ist, da auch bei anderen Demenzformen ebenfalls häufig eine Volumenminderung in dieser fokalen Hirnregion zu beobachten ist und die charakteristischen Merkmale einer AD nicht auftreten.

Wenn davon auszugehen ist, dass eine LKB die putative Vorform einer AD darstellt, dann müsste bei Patienten mit einer LKB ein ähnliches topologisches Atrophiemuster wie bei Patienten mit einer AD im prodromalen Stadium zu beobachten sein.

Eine Reihe von Untersuchungen konnte diese Hypothese weitgehend bestätigen. Im Vergleich zwischen Patienten mit einer LKB und gesunden Kontrollpersonen zeigten sich signifikante Volumenunterschiede im Bereich des Hippokampus, Gyrus Parahippocampalis und entorhinalen Cortex (Stoub et al., 2006, Pantel et al., 2003, Wolf et al., 2003, De Leon et al., 1997, Killiany et al., 2004). Hierbei scheint vor allem eine Atrophie in der hippocampalen Region mit einer relativ schnellen Konversion von einer LKB zu einer AD eine wichtige Rolle zu spielen (Jack et al., 1999, Chételat et al., 2005).

In vielen Studien nehmen Patienten mit einer LKB eine Mittelstellung zwischen gesunden Kontrollpersonen und Patienten mit einer AD ein, was vor allem wiederholt Volumenminderungen des Gyrus parahippocampalis (Pantel et al., 2003) sowie den entorhinalen Cortex und Hippocampus betraf (Pennanen et al., 2004).

Erst kürzlich veröffentlichte Arbeiten weisen allerdings auf einen nicht linearen Verlauf der beschriebenen Atrophie bei Patienten mit einer LKB hin (Jack et al., 2007). Davatzikos und Kollegen (2008), Gosche und Mitarbeiter (2002) sowie Smith und Mitarbeiter (2007) gehen sogar davon aus, dass die beobachtete Hirnregionenatrophie weit vor den ersten Anzeichen von kognitiven Leistungseinbußen einsetzen.

Doch neben diesen auch histopathologisch (Braak u. Braak, 1991, Mizutani und Kasatra, 1997) gut untersuchten Strukturen sind auch andere Hirnregionen von Volumenminderungen

der Grauen Substanz betroffen gewesen, wie zum Beispiel Parietal- und Okzipitallappen, Thalamus, superiorer Temporallappen (Karas et al., 2004), Inferior Medialer Temporallappen, Precuneus, Anterior Gyrus Cinguli und Teile des Frontallappens (Whitwell et al., 2008), Gyrus fusiformis und posterior Gyrus Cinguli (Chételat, 2005), Frontal- und Parietallappen sowie Insula (Bozzali et al., 2006), Linker Temporoparietaler Bereich, posterior Gyrus Cinguli und Precuneus bilateral (Hämäläinen et al., 2007).

Shiino und Mitarbeiter (2006) schätzen das Risiko, eine AD zu entwickeln, bei Atrophiebeteiligung des posterior Gyrus Cinguli für deutlich höher ein.

Festzustellen ist, dass vor allem die Befundlage zu VBM-Studien bei Patienten mit einer LKB recht inkonsistent erscheint. Anzumerken ist an dieser Stelle, dass neben den verschiedenen Technikmodalitäten eine gewisse Variabilität der Ergebnisse allein durch die angesetzten diagnostischen Kriterien für eine LKB und der Stichprobengröße erzeugt wurde (Überblick in Schröder et al., 1998).

Es bleibt aber auch festzuhalten, dass die schon bekannten neuronalen Strukturen des Medialen Temporallappens, insbesondere der Hippocampus, Gyrus parahippocampalis und der entorinhale Cortex, von einem Großteil der Studien repliziert wurde. Durch die globale, benutzerunabhängige, automatisierte Auswertungsmethode der VBM sind jetzt deutlich mehr Hirnregionen dazugekommen. Es muss sich allerdings noch herausstellen, welche dieser Regionen zum weiteren Verständnis des pathologischen Prozesses einer AD sinnvoll sein werden oder eventuell sogar bei der Unterscheidung von LKB-Convertern und LKB-Non-Convertern hilfreich sein können.

Hier liegt womöglich ein großer Vorteil der strukturellen Bildgebung, da nicht alle Patienten mit einer LKB eine AD entwickeln. Jack und Kollegen (2004) sehen die Befundlage recht optimistisch und geben mögliche Hinweise darauf, dass mittels MRT eine Unterscheidung im Atrophiemuster zwischen LKB-Convertern und LKB-Non-Convertern möglich sein könnte,

da LKB-Converter eine höhere Atrophierate als LKB-Non-Converter aufzeigen (Jack et al., 2004).

1.3.5 Neuropsychologie der AD und LKB

Wie bereits weiter oben beschrieben, geht der progrediente Verlauf einer AD mit immer deutlicheren Einbußen von höheren kognitiven Funktionen einher.

Als Leitsymptom gilt vor allem eine Beeinträchtigung des Gedächtnisses. Dabei zeigen schon Patienten mit einer LKB früh Schwierigkeiten, Wortlisten zu lernen bzw. wiederzugeben oder Aufgaben zum episodischen Gedächtnis normwertig zu meistern. Neben Defiziten im kognitiven Bereich des Gedächtnisses zeigen Patienten mit einer AD und teilweise auch schon mit einer LKB reduzierte Testleistungen in den Bereichen der Daueraufmerksamkeit/Konzentration, in der kognitiven Flexibilität, figuralen Gedächtnisleistungen bzw. Reduktion von visuospatialen Fähigkeiten, Beeinträchtigungen im Bereich der ideomotorischen Praxis und ideatorischen Praxis sowie in späteren Krankheitsstadien auftretende Sprachstörungen in Form von Wortfindungsstörungen und verbaler Produktionsfähigkeit.

Da für die vorliegende Arbeit neben den eben vorgestellten MRT-Befunden die Neuropsychologie einen wesentlichen Schwerpunkt bilden, werden daher im folgenden Abschnitt neuropsychologische Befunde bei Alzheimer Demenz und Leichter kognitiver Beeinträchtigung ausführlich dargestellt.

1.3.6 Neuropsychologische Befunde bei AD und LKB

Mehrere Arbeitsgruppen konnten zeigen, dass Patienten mit einer AD in vielen neuropsychologischen Testverfahren signifikant schlechter abschneiden als gesunde

Kontrollprobanden (Pantel et al., 2004, Pantel und Schröder, 2006, Karrasch et al, 2005, Rasmusson et al, 1998, Chen et al., 2000, Galvin et al, 2005, Petersen et al, 1994, Welsh et al, 1991, Welsh et al., 1992). Hierbei sind unterschiedlichste Bereiche, wie beispielsweise das deklarative Gedächtnis, Sprachfähigkeit, psychomotorische Schnelligkeit, Aufmerksamkeit und Konzentration betroffen (Pantel et al., 2004). In manchen dieser Studien und noch zahlreichen weiteren Arbeiten (Barth et al, 2005, Ritchie et al, 2001, DeJager, 2003, Chandler et al., 2005, Schönknecht et al., 2005, Pantel und Schröder, 2006) konnte aufgezeigt werden, dass Patienten mit einer LKB in vielen neuropsychologischen Subtests der eingesetzten Testbatterien eine Mittelstellung zwischen gesunden, älteren Kontrollpersonen und Patienten mit einer manifesten AD einnehmen.

In der Zwischenzeit sind auch viele Längsschnitt-Untersuchungen hierzu publiziert worden, die aufzeigen konnten, dass zahlreiche Patienten mit einer LKB innerhalb von 24 bis 30 Monaten eine manifeste AD entwickelt haben (Tierney et al., 1996, Teng et al., 2007, Fischer et al., 2007, Guarch et al., 2004 und 2008). Die Konversionsraten lagen dabei zwischen 23 (Guarch et al., 2008) und 48,7 % (Fischer et al., 2007). Die Mehrzahl dieser Autoren bescheinigt der neuropsychologischen Testperformanz einen hohen Prädiktionswert für die Entwicklung einer AD. Vor allem den Leistungen im verzögerten Erinnern (Tierney et al., 1996, Guarch et al., 2004 und 2008, Galvin et al., 2005, Bruscoli, 2004) und dem Demenzscreening-Gesamtscore MMSE kombiniert mit neuropsychiatrischen Symptomen, wie zum Beispiel Depression und Apathie (Teng et al., 2007) wird ein besonders prädiktiver Stellenwert eingeräumt.

Diese Befunde stehen in Einklang mit Ergebnissen von Karrasch und Kollegen (2005), die bei Patienten mit einer LKB eine eingeschränkte Fähigkeit, neue Informationen zu lernen, ermittelt haben. Zec (1993) sowie Welsh und Kollegen (1991) stellten ebenfalls fest, dass sich Subtests zur Überprüfung kürzlich erlernter Informationen als besonders sensitiv herausgestellt haben.

Weitere Arbeitsgruppen (Morris et al., 2001, Galvin et al, 2005, Schmidtke und Hermeneit, 2007, Storandt et al., 2008) räumen der neuropsychologischen Testperformanz zwar einen wichtigen Stellenwert in der Prädiktion und Diagnostik einer AD ein, dies allerdings nur in Zusammenhang mit neuroradiologischen Untersuchungen und Liquoranalysen.

In der Arbeit von Barth und Kollegen (2005) wurden in einer größeren Stichprobe (165 Patienten mit LKB, 64 Patienten mit milder AD, 16 mit mittelgradiger AD, 36 Patienten mit Depression und 26 gesunde Kontrollpersonen) auch der Schweregrad einer AD sowie Patienten mit einer Depression hinsichtlich ihrer neuropsychologischen Testleistung verglichen. Es resultierte ein hochsignifikanter Unterschied bei allen Subtests zwischen den Diagnosegruppen. Auffallend ist, dass die Patienten mit einer Depression im verzögerten Abruf wieder normwertige Leistungen zeigen im Vergleich zu den Patienten mit einer AD oder LKB.

Wiedemann und Kollegen (in Vorbereitung) gingen bei einer ebenfalls größeren Stichprobe von LKB-Patienten und gesunden Kontrollpersonen der Fragestellung nach, ob es sich bei der Leichten kognitiven Beeinträchtigung um eine Entität handelt oder die Annahme des revidierten MCI-Konzeptes (Vgl. Abschnitt 1.2.2) von verschiedenen Subtypen mit oder ohne Gedächtnisschwierigkeiten berechtigt ist. Insgesamt wurden 238 Probanden in diese Studie eingeschlossen und neuropsychologisch untersucht. Nach statistischen Analysen (Diskriminanzanalyse und Faktorenanalyse) wurden insgesamt drei Faktoren ermittelt. Auf Basis der drei errechneten Faktorenwerte wurden die LKB-Patienten mittels Clusteranalyse in diese drei Gruppen eingeteilt. Es zeigte sich, dass nur der kleinste der drei Cluster mit 29 LKB-Patienten als rein amnestisches MCI („amnesic MCI single domain“) angesehen werden konnte. In den beiden anderen zwei Clustern mit insgesamt 130 LKB-Patienten wurden zusätzliche Defizite im Bereich der kognitiven Flexibilität ermittelt („amnesic MCI multiple domain“). Dahingegen konnten LKB-Patienten ganz ohne Gedächtnisstörungen nicht gefunden werden („non-amnesic MCI“).

Die hier ermittelten drei Faktoren können ebenfalls als Surrogatmarker betrachtet werden.

Aus diesem Grunde sind bei der untersuchten Stichprobe der vorliegenden Arbeit diese drei Faktoren berechnet und mit der neuronalen Struktur korreliert worden. Eine genaue Beschreibung der drei aus dieser Studie analysierten Faktoren wird in Kapitel 3.3 ausgeführt.

1.3.7 Bisherige Studien in Kombination mit Bildgebenden Verfahren und Neuropsychologie

Assoziationen zwischen neuropsychologischer Testperformanz und MR-Morphometrischer Hirnveränderungen sind bei der Alzheimer Demenz bisher nur in sehr wenigen Arbeiten systematisch untersucht worden. Zwei frühe Studien, mit allerdings jeweils sehr niedriger Stichprobengröße, zeigten einen Zusammenhang zwischen einer Reduktion der Gesamthirnvolumina und dem Schweregrad der Beeinträchtigung (Seab et al., 1988, Murphy et al., 1993). In der Arbeit von Murphy und Kollegen (1993) wurde auch eine signifikante Assoziation zwischen MMSE-Gesamtscore und dem Volumen des Temporallappens ermittelt. Weitere Untersuchungen ergaben signifikante Korrelationen zwischen neuropsychologischer Testperformanz - vor allem von mnestischen Testleistungen - und Volumen des Hippocampus, Gyrus parahippocampalis, weiteren Strukturen des Medialen Temporallappens (Pantel et al., 2003, Pearlson et al., 1992, Kesslak et al., 1991, Scheltens et al., 1992, Laakso et al., 1995, Lehericy et al., 1994, Deweer et al., 1995) sowie des Hippocampus-Amygdala-Komplexes (Pantel et al., 1996).

Bei Cuenod und Kollegen (1993) zeigte sich dagegen nur eine signifikante Korrelation zwischen dem Volumen der Amygdala und dem MMSE-Gesamtscore.

Bei anderen Arbeiten konnte hingegen überhaupt keine Assoziation zwischen neuropsychologischer Testperformanz und strukturellen Veränderungen ermittelt werden (Jack et al., 1992, Parnetti et al., 1996, Foundas et al., 1997, Krasuski et al., 1998).

Eine systematische Untersuchung des Zusammenhangs zwischen psychometrisch erfassten Testleistungen und MR-Morphometrischer Alterationen ist mit der Methode der VBM bisher lediglich bei einer Studie durchgeführt worden.

Die Studie von Di Paola und Kollegen (2007) schloss 18 Patienten mit einer AD und 18 gesunde Kontrollpersonen ein. Durchgeführt wurde eine strukturelle Analyse der Grauen Substanz mittels der optimierten Voxelbasierten Morphometrie (OVBM). Im Anschluss daran erfolgten Korrelationen mit neuropsychologischen Testergebnissen der teilgenommenen Patienten und Probanden. Als eingesetzte Testverfahren gaben die Autoren unter anderem eine nicht näher benannte Wortliste mit 15 Wörtern an, die unmittelbar und verzögert wiedergeben werden musste, Rey-Osterrieth Complex Figure unmittelbar und verzögert sowie einen Test zur Konstruktiven Praxis und figuralen Gedächtnis. Der MMSE wurde ohne Eingang in die Korrelationsrechnungen als Screening verwendet. Eine Vergleichs-Stichprobe mit LKB-Patienten lag nicht vor. Die strukturellen Ergebnisse dieser Arbeit umfassen unter anderem eine signifikante Reduktion der Grauen Substanz bei den Patienten mit einer AD in den folgenden Regionen: Posterior und Anterior Gyrus Cinguli, Thalamus, Insula, Gyrus postcentralis, Gyrus parahippocampalis, Hippocampus, Precuneus, Medialer Frontaler Gyrus, Gyrus fusiformis und weiteren Teilen des Frontallappens.

Die Korrelation von zusammengefassten neuropsychologischen Testergebnissen mit der Hirnvolumina ergab signifikante Ergebnisse hinsichtlich einer Reduktion des linken entorhinalen Cortexes und verzögertem Erinnern (Wortliste verzögert, Rey-Osterrieth-Figure verzögert). Kritisch anzumerken bleibt die nicht näher erläuterte Zusammenfassung der neuropsychologischen Scores. Auffallend ist auch eine hohe Heterogenität in der Stichprobe der Patienten mit einer AD. Der durchschnittliche MMSE-Gesamtscore beträgt dabei 16,9 bei einem Range zwischen 6,0 und 25,4.

Eine Untersuchung mit der Auswertungsmethode der OVBM bei einer LKB-Stichprobe ist bis dato nicht durchgeführt worden.

Jüngst sind Studien unter Anwendung einer MR-Auswertemethode, der so genannten Surface-based computational anatomy (Thompson et al., 2004, Salat et al., 2001), mit LKB-Patienten als Substichprobe veröffentlicht worden (Apostolova et al., 2008). Mit dieser Methode ist vor allem eine genaue Untersuchung der Cortexdicke, Gyrfizierung und Sulci möglich. Die Autoren haben bei 19 Patienten mit AD und 5 Patienten mit einer LKB zwei neuropsychologische Testwerte des CERAD (Boston Naming Test und Wortflüssigkeit) mit den Cortexflächen korreliert. Es ergaben sich signifikante Reduktionen der Cortexflächen im Bereich des linken Temporal- und Parietallappens, Frontallappens beidseits und des rechten Temporopoles. Um die Befunde noch zu erhärten, sind vor allem größere Stichproben von Patienten mit einer LKB und einer Vergleichsstichprobe zu gesunden Kontrollpersonen wünschenswert. Aus der gleichen Arbeitsgruppe ist mit dem gleichen Auswerteverfahren eine weitere Arbeit erschienen (Apostolova et al., 2006), in der eine Korrelation von dem MMSE-Gesamtscore und der Cortex-Oberfläche bei 29 Patienten mit einer AD und wieder lediglich 5 Patienten mit einer LKB durchgeführt wurde. Es ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den Patienten mit einer AD und der LKB-Stichprobe in der Volumina der Grauen Substanz im Bereich des linken und rechten entorhinalen Cortexes, linken und rechten Precuneus sowie rechten und linken superioren Parietallappens. Auch hier kann wieder eine fehlende Kontrollvergleichsgruppe und die geringe Anzahl an Patienten mit einer LKB als kritisch betrachtet werden.

Es existieren noch zwei weitere Studien (Schönknecht et al., in Vorbereitung, Teipel et al., 2006), bei denen eine direkte, systematische Korrelation von neuropsychologischer Testperformanz mit neuronalen Hirnstrukturen durchgeführt wurden. Hierbei kam das bildgebende Verfahren der ¹⁸F-2-Fluoro-2-Deoxy-D-Glukose-Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET) zum Einsatz. Mit dieser Technik wird der Glukosemetabolismus im Ruhezustand gemessen. Beide Arbeitsgruppen untersuchten die Assoziation von CERAD-Subtestperformanz und Glukosemetabolismus bei Patienten mit einer AD. Teipel und

Kollegen schlossen dabei 30 Patienten mit einer AD und 10 gesunde Kontrollpersonen in die Studie ein. Es zeigten sich eine signifikante Korrelation zwischen niedrigen Testleistungen im episodischen Gedächtnis, Wortflüssigkeit und -benennung mit einem Hypometabolismus im linken Temporal- und Präfrontallappen. Schönknecht und Mitarbeiter (in Vorbereitung) schlossen 38 Patienten mit einer manifesten AD und insgesamt 37 Patienten mit einer LKB ein. Die Untersuchung ergab signifikante Assoziationen niedriger Testleistungen in den Gedächtnis-Subtests des CERAD mit einem Hypometabolismus im Bereich des Temporofrontalen Cortexes und Gyrus Cinguli; Wortflüssigkeit und -benennung standen in Beziehung mit einem überwiegend linkshemisphärischen (Temporoparietale und frontale Regionen) und einer signifikanten Korrelation zwischen Testscores der Konstruktiven Praxis mit einem Hypometabolismus im linken Temporallappen und rechten Frontallappen.

Die Ergebnisse der zwei Untersuchungen zeigen teilweise Übereinstimmungen, jedoch auch deutliche Hemisphären-Unterschiede beim Hypometabolismus.

Eine Erklärung für die Unterschiede kann die unterschiedliche Stichprobenszusammensetzung und der AD-Schweregrad der eingeschlossenen Patienten sein.

Die hier vorgestellten zwei Studien mit FDG-PET als bildgebendes Verfahren sollten allein schon deswegen nicht unerwähnt bleiben, da eine aktuell veröffentlichte Studie (Chéatal et al., 2008) durch eine Gegenüberstellung von Daten aus FDG-Bildern und der VBM bei struktureller MRT zu guten vergleichbaren Ergebnissen gekommen ist.

Im folgenden Abschnitt werden die in diesem Kapitel dargestellten neuropsychologischen und MRT-Befunde zur Alzheimer Demenz und Leichten kognitiven Beeinträchtigung zusammengefasst, um dann im anschließenden Kapitel aus dem aktuellen Stand der Forschung hierzu die für die vorliegende Arbeit relevanten Fragestellungen in Hypothesen abzuleiten.

1.3.8 Zusammenfassung zum Stand der Forschung

Neuropsychologisch sind neben bisher schon gut untersuchten mnestischen Einschränkungen, Sprachauffälligkeiten, eine reduzierte Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit, psychomotorischer Geschwindigkeit sowie visuospatialen Fähigkeiten bei Patienten mit einer AD und häufig auch schon mit diskreteren Ausmaßen bei Patienten mit einer LKB klinisch beobachtbar und psychometrisch erfassbar.

Durch Anwendung von globalen Auswertemethoden bei bildgebenden Verfahren im Allgemeinen und der strukturellen MRT im Besonderen (mit der VBM) konnten neben den bereits schon bekannten Substrukturen des Medialen Temporallappens auch weitere Hirnregionen ermittelt werden, wie zum Beispiel Bereiche des Parietal- und Frontallappens, die im pathologischen Prozess einer AD beteiligt sein können.

Hinsichtlich neuropsychologischer Testleistungen und neuronalen Strukturveränderungen nehmen in Studien die Patienten mit einer LKB eine Mittelstellung zwischen Patienten mit einer AD und gesunden Kontrollpersonen ein.

Bislang existieren nur wenige Studien, bei denen ein systematischer Zusammenhang zwischen neuropsychologischer Testperformanz und neuronalen Korrelaten bzw. zu der Assoziation von MR-Morphometrischen Veränderungen durchgeführt wurden.

Vor allem liegt in dieser Kombination bislang keine OVBM-Untersuchung vor, die eine größere Stichprobe von Patienten mit einer LKB analysiert hat.

2 Fragestellungen in Hypothesen

Entsprechend dem heutigen Stand der Forschung ist davon auszugehen, dass es sich bei einem Teil der betroffenen Personen mit LKB um AD-Patienten im prodromalen Stadium handelt.

Hirnstrukturelle Veränderungen mit histopathologischen und bildgebenden Verfahren bei Patienten mit einer AD sind seit vielen Jahren Gegenstand der Alzheimer-Forschung. Hirnstrukturelle Veränderungen mit Beginn im Medialen Temporallappen, vor allem im Bereich des entorhinalen Cortexes, Gyrus parahippocampalis und Hippocampus (z. B. Braak und Braak, 1991, Pantel et al., 2003, Chételat, 2005, Whitwell et al., 2008), konnten mehrfach nachgewiesen werden.

In der jüngeren Vergangenheit ist die Erforschung der angenommenen klinischen Vorform einer AD - der LKB - mehr in das Zentrum der Untersuchungen gerückt. Auch hier zeigen sich mit diskreteren Ausmaßen bereits hirnstrukturelle Veränderungen, so dass von einem prodromalen AD-Stadium ausgegangen werden kann (z. B. Schröder et al., 2007).

Ähnliche Muster lieferten auch neuropsychologische Studien bei AD und LKB. Neben deutlichen, psychometrisch erfassbaren mnestischen Defiziten sind auch schon bei der LKB weitere kognitive Bereiche, wie zum Beispiel Sprache und Konzentration, von Einschränkungen betroffen (z. B. Barth et al., 2005, Schönknecht et al., 2005, Pantel und Schröder, 2006)

Ein Zusammenhang zwischen neuropsychologischen Befunden und strukturellen Veränderungen wurde bisher allerdings nur selten untersucht (Di Paola et al., 2007, Teipel et al., 2006, Apostolova et al., 2006, Schönknecht et al., in Vorbereitung).

Die Zielsetzung dieser Dissertationsschrift ist die Untersuchung eines systematischen Zusammenhangs zwischen neuropsychologischer Testleistung und MR-Morphometrischen

Veränderungen bei Patienten mit einer AD und der putativen Vorform davon, einer LKB.

Hierbei sollen auch altersbedingte, physiologische Abbauprozesse berücksichtigt werden.

Um die bestehende Forschungslücke ein Stück weit zu schließen, wurde in der vorliegenden Arbeit unter Einsatz der automatisierten, globalen Auswertemethode OVBM - mit der Erstellung von individuellen, stichprobenabhängigen Referenzgehirnen - eine Analyse von strukturellen Veränderungen und ihren Assoziationen zur neuropsychologischen Testleistung bei gesunden Kontrollpersonen, Patienten mit AD und LKB systematisch untersucht. Hierzu wurden 60 Patienten mit einer LKB, 34 Patienten mit einer beginnenden AD und 32 gesunden KG eingeschlossen.

Basierend auf den oben dargestellten bisherigen Ergebnissen zu neuropsychologischen Befunden, MRT-Befunden sowie Kombinationen davon bei anderen bildgebenden Verfahren/Auswerteverfahren wurden für die vorliegende Arbeit drei Fragestellungen abgeleitet.

Diese angewandte Analysemethode mit direkter, alters- und bildungsbereinigter Korrelationsmethode wird von Tyler und Mitarbeitern (2004) generell für die Erforschung von neuropsychiatrischen und neurologischen Störungsbildern mit bildgebenden Verfahren empfohlen.

2.1 Fragestellung A

„Welche MR-Morphometrischen Unterschiede bestehen zwischen AD, LKB und KG?“

Aus dieser allgemeinen und bereits gut untersuchten Fragestellung können folgende spezifische Hypothesen abgeleitet werden:

Hypothese A1

Patienten mit einer AD haben eine signifikante Volumendichte-Minderung im Bereich des Medialen Temporallappens, Parietal- und Frontallappens an grauer Substanz im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen (KG)

Hypothese A2

Patienten mit einer LKB zeigen ebenfalls eine signifikante Volumendichten-Minderung an grauer Substanz im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen (KG). Betroffen sind hier zwar ähnliche Regionen wie bei Hypothese A1, bedingt durch einen weniger pathologischen Verlauf beschränken sich die betroffenen Regionen jedoch mehr auf Substrukturen des Medialen Temporallappens.

Hypothese A3

Patienten mit einer LKB zeigen im Vergleich zu den Patienten mit einer AD ein ähnliches Atrophie-Muster. Patienten mit einer AD zeigen durch einen fortgeschritteneren Krankheitsverlauf weitere betroffene Regionen mit einer Abnahme der grauen Substanz-Dichte.

Hypothese A4

Patienten mit einer LKB nehmen zwischen KG und AD eine Mittelstellung ein.

Es ist davon auszugehen, dass die gute Befundzulage zu strukturellen Veränderungen bei Patienten mit einer AD weitestgehend repliziert werden kann. Der Stand der Forschung bei Patienten mit einer LKB ist hingegen heterogener.

2.2 Fragestellung B

„Wie sind neuropsychologische Testleistung mit MR-Morphometrischen Veränderungen bei Patienten mit einer LKB und AD assoziiert?“

Ausgehend von der Annahme, dass differenzierte, neuropsychologisch erfasste kognitive Leistungen unterschiedliche neuronale Korrelate aufzeigen, soll diese noch wenig systematische untersuchte Fragestellung mit folgenden Hypothesen spezifiziert werden:

Hypothese B1

Im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen zeigen Patienten mit einer AD in den fast allen eingesetzten neuropsychologischen Subtests eine signifikante Korrelation zwischen einer Abnahme von grauer Substanzdichte in verschiedenen Hirnregionen und verschiedenen Testleistungen.

Hypothese B2

Im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen zeigen Patienten mit einer LKB in vielen der eingesetzten neuropsychologischen Subtests eine signifikante Korrelation zwischen einer Abnahme von grauer Substanzdichte in verschiedenen Hirnregionen und Testleistung.

Deutlichere Assoziationen werden dabei von Ergebnissen aus neuropsychologischen Subtests zur Erfassung von mnestischen Funktionen und Strukturen des Medialen Temporallappens erwartet.

Hypothese B3

Im Vergleich zu Patienten mit einer LKB zeigen Patienten mit einer AD in vielen der eingesetzten neuropsychologischen Subtests eine signifikante Korrelation zwischen einer Abnahme von grauer Substanzdichte in verschiedenen Hirnregionen und verschiedenen Testleistungen. Patienten mit einer AD zeigen dabei eine höhere Abnahme an grauer Substanz und mehr betroffene Regionen im Vergleich zu Patienten mit einer LKB.

Hypothese B4

Patienten mit einer LKB nehmen eine Mittelstellung bezüglich Atrophiemuster und neuropsychologischer Testleistung zwischen KG und Patienten mit einer AD ein.

Hypothese B5

Innerhalb der LKB-Gruppe gibt es eine höhere Varianz an neuropsychologischer Testleistung und MR-Morphometrischen Veränderungen im Vergleich zu der AD-Gruppe und KG-Gruppe.

2.3 Fragestellung C

„Wie sind faktoranalytisch ermittelte neuropsychologische Testperformanz mit MR-Morphometrischen Veränderungen bei Patienten mit einer LKB und AD assoziiert?“

Als Erweiterung der Fragestellung B soll hierbei der Frage nachgegangen werden, inwieweit sich die neuropsychologische Testleistung mittels weniger Faktoren zusammenfassen lässt und deren assoziierten, strukturellen Veränderungen sich abbilden lassen. Hierzu sind folgende Hypothesen spezifiziert worden:

Hypothese C1

Im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen zeigen Patienten mit einer AD im Faktor 1 (verbales, episodisches Gedächtnis), Faktor 2 (Figurales Gedächtnis) und Faktor 3 (Kognitive Flexibilität) eine signifikante Korrelation zwischen einer Abnahme von grauer Substanzdichte in verschiedenen Hirnregionen, insbesondere im Bereich des Medialen Temporallappens.

Hypothese C2

Im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen zeigen Patienten mit einer LKB im Faktor 1 (verbales, episodisches Gedächtnis), Faktor 2 (Figurales Gedächtnis) und Faktor 3 (Kognitive Flexibilität) eine signifikante Korrelation zwischen einer Abnahme von grauer Substanzdichte in verschiedenen Hirnregionen, insbesondere im Bereich des Medialen Temporallappens.

Hypothese C3

Im Vergleich zu Patienten mit einer LKB zeigen Patienten mit einer AD im Faktor 1 (verbales, episodisches Gedächtnis), Faktor 2 (Figurales Gedächtnis) und Faktor 3 (Kognitive Flexibilität) eine signifikante Korrelation zwischen einer Abnahme von grauer Substanzdichte in verschiedenen Hirnregionen.

Hypothese C4

Patienten mit einer LKB nehmen eine Mittelstellung bezüglich Atrophiemuster und faktoranalytisch ermittelter Testperformanz (Faktor 1-3) zwischen KG und Patienten mit einer AD ein.

Hypothese C5

Innerhalb der LKB-Gruppe gibt es eine höhere Varianz an faktoranalytisch ermittelter (Faktor 1-3) neuropsychologischer Testleistung und MR-Morphometrischen Veränderungen im Vergleich zu der AD-Gruppe und KG-Gruppe.

Alle Hypothesen (A1 bis C5) sind unter Berücksichtigung eines altersbedingten, physiologischen Abbauprozesses abgeleitet worden, die durch Anwendung der OVBM als Analyseverfahren heraus partialisiert wurden.

Im folgenden Kapitel werden die zur Überprüfung der hier abgeleiteten Hypothesen dieser Arbeit rekrutierte Stichprobe und Methodik detailliert dargestellt.

3 Methodik, Stichprobe und Material

3.1 Beschreibung der Stichprobe

Alle teilnehmenden Patienten sind über die Gedächtnisambulanz der Psychiatrischen Universitätsklinik Heidelberg des Zentrums für Psychosoziale Medizin rekrutiert worden. Im Rahmen einer multidimensionalen diagnostischen und differentialdiagnostischen Demenzabklärung sind die Patienten, in Anlehnung an die NINCDS-ADRDA-Kriterien, psychiatrisch, neurologisch, internistisch, neuroradiologisch und neuropsychologisch untersucht worden. Ein Teil der gesunden Kontrollpersonen wurde ebenfalls über die Gedächtnisambulanz rekrutiert. Es handelte sich dabei insbesondere um Personen, die aufgrund subjektiver Gedächtnisbeeinträchtigungen vorstellig wurden, bei denen jedoch objektiv keine pathologischen Auffälligkeiten nachzuweisen waren oder um gesunde Angehörige von Patienten. Ein kleiner Teil der kognitiv unbeeinträchtigten Kontrollpersonen (11 Probanden) wurde über die Heidelberger Teilstichprobe der Interdisziplinären Längsschnittstudie des Erwachsenenalters (ILSE, Martin et al., 2000) eingeschlossen. Die dritte Untersuchungswelle läuft zu diesem Zeitpunkt noch an und umfasst insgesamt 252 Personen der Jahrgänge 1930-32 für die Heidelberger Teilstichprobe. Bei diesen ILSE-Untersuchungen erfolgte ebenfalls eine ausführliche psychiatrische, internistische, neuroradiologische und neuropsychologische Abklärung aller teilnehmenden Probanden. Ausführlichere Informationen zur Studie finden sich unter: <http://www.psychologie.uni-heidelberg.de/ae/apa/forschung/projekte/ilse.html>.

Die diagnostischen Kriterien für eine LKB wurden dem AACD-Konzept zugrunde gelegt (vgl. Abschnitt 1.2).

Insgesamt wurden - zugeteilt nach Diagnose, Alter, Geschlecht, Bildung, Familienstand und Beschäftigungsstatus - für die vorliegende Studie eingeschlossen:

- I. 60 Patienten mit einer Leichten kognitiven Beeinträchtigung (LKB)
- II. 34 Patienten mit einer beginnenden Alzheimer-Demenz (AD)
- III. 32 gesunde, kognitiv unbeeinträchtigte Kontrollpersonen (KG)

Alle drei Stichproben-Gruppen unterschieden sich nicht signifikant voneinander hinsichtlich des Alters ($F(2,123)=0,774$, $p=0.463$), der Geschlechterzugehörigkeit ($\chi^2(2)=1,636$, $p=0.441$), der Berufsausbildung ($\chi^2(6)=6,049$, $p=0.428$), des Familienstandes ($\chi^2(6)=3.618$, $p=0.728$) und des Beschäftigungsstatus ($\chi^2(4)=6,516$, $p=0.164$).

Ebenfalls unterschieden sich alle Gruppen nicht signifikant hinsichtlich der Ausprägung einer möglichen depressiven Symptomatik, die über die Kurzform des Selbsteinschätzungsverfahrens Geriatric Depression Scale (GDS, Sheikh und Yesavage, 1986) erhoben wurde ($F(2,123)=1,116$, $p=0,331$). Die Ergebnisse der GDS schlossen, bei einem durchschnittlichen Gesamt-Score zwischen 2,62 und 2,88 innerhalb der drei Gruppen, eine aktuell bestehende depressive Symptomatik bei allen teilnehmenden Patienten und Probanden aus.

Im Demenzscreeningverfahren Mini-Mental-State-Examination (MMSE, Folstein, 1975) unterschieden sich wiederum die einzelnen Stichproben-Gruppen signifikant voneinander ($F(2,123)=177,285$, $p=0.001$). Hier nahmen die Patienten mit einer LKB und einem durchschnittlichen MMSE-Score von 26,38 (Standardabweichung 1,786) eine „Mittelstellung“ zwischen den kognitiv unbeeinträchtigten Kontrollpersonen (durchschnittliches MMSE-Score von 29,22, Standardabweichung 0,792) und den Patienten mit einer beginnenden Alzheimer-Demenz (durchschnittliches MMSE-Score von 21,41, Standardabweichung 2,176) ein. Ein ähnliches Profil ergab auch die Auswertung des

Fremdeinschätzungsverfahrens Clinical Dementia Rating (CDR, Morris, 1993), wohingegen sich beide Patientengruppen beim Score der Global Deterioration Scale (GDS, Reisberg, 1982) nicht signifikant unterschieden.

Einen tabellarischen Überblick zum soziodemographischen Profil sowie klinischen Screening der drei Stichproben-Gruppen liefert Tabelle 3.1.

Tabelle 3.1 Soziodemographisches Profil der drei Stichproben-Gruppen

Stichproben-Charakteristika	Kontrollpersonen n=32		Patienten mit LKB n=60		Patienten mit AD n=34		Statistik	Signifikanz	Post hoc
	M ^a	SD ^b	M	SD	M	SD			
Alter (in Jahren)	68,69	7,368	70,33	6,302	70,32	5,730	0,775 (2,123)	0.463 (n.s.)	1=2=3
MMSE ¹	29,22	0,792	26,38	1,786	21,41	2,176	177,285 (2,123)	0.001***	1>2>3
GDS Depress. ²	2,75	0,950	2,88	0,691	2,62	0,954	1,116 (2,123)	0.331 (n.s.)	1=2=3
CDR ³	0,00	0,000	0,50	0,000	0,82	0,242	359,918 (2,123)	0.001***	1>2>3
GDS ⁴	1,13	0,336	3,00	0,000	3,06	0,239	981,733 (2,123)	0.001***	1>2=3
	n^f	%	n	%	n	%	χ² (df)^e	Signifikanz	
Geschlecht							1,636 (2)	0.441 (n.s.)	
Weiblich	17	53	34	57	23	67			
Männlich	15	47	26	43	11	33			
Ausbildung							6,049 (6)	0.428 (n.s.)	
Volks- oder Hauptschule	8	25	20	33	12	35			
Mittlere Reife	9	28	20	33	13	38			
Abitur	5	16	12	20	4	12			
Abitur mit Studium	10	31	8	14	5	15			
Familienstand							3,618 (6)	0.728 (n.s.)	
verheiratet	25	78	45	75	28	82			
geschieden	2	6	4	7	1	3			
verwitwet	1	3	7	11	3	9			
ledig	4	13	4	7	2	6			
Beschäftigungs- status							6,516 (4)	0.164 (n.s.)	
berufstätig	5	16	12	20	1	3			
berentet	25	78	47	78	31	91			
arbeitslos	2	6	1	2	2	6			

¹ = Mini-Mental-State-Examination (MMSE)

² = Geriatric Depression Scale (GDS Depress.)

³ = Clinical Dementia Rating (CDR)

⁴ = Global Deterioration Scale (GDS)

^a = Mittelwert (M)

^b = Standardabweichung (STD)

^c = einfaktorielle ANOVA

^d = Duncan-Test (5 %)

^e = Pearson's Chi-Quadrat

^f = Anzahl Probanden/Patienten

3.2 Neuropsychologische Diagnostik

In diesem Abschnitt werden die einzelnen neuropsychologischen Untersuchungsteile beschrieben, die im Rahmen der Demenzabklärung in der Gedächtnisambulanz und in der ILSE-Studie zum Einsatz gekommen sind. Die Ergebnisse der einzelnen Subtests bilden die Grundlage für die Assoziationsberechnungen der vorliegenden Arbeit.

Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease - Neuropsychology

(CERAD-NP, Morris et al., 1988; Morris et al. 1989; Welsh et al., 1994)

Diese neuropsychologische Testbatterie ist mit dem Ziel entwickelt worden, ein relativ kurzes, standardisiertes Instrument zur Erfassung von kognitiven Leistungen aus den Funktionsbereichen zu haben, die beim Auftreten einer Alzheimer-Demenz defizitär werden (Gedächtnis, Orientierung, Sprache und Praxie). Die CERAD-NP-Testbatterie besteht aus insgesamt acht verschiedenen Aufgaben, die hier im Einzelnen vorgestellt werden. Die Reihenfolge der Darstellung bildet auch gleichzeitig die Ablauffolge für eine neuropsychologische Untersuchung mit der CERAD-NP (Detaillierte Übersicht in Aebi, 2002).

A. Wortflüssigkeit, Kategorie „Tiere“ (Isaacs & Kennie, 1973)

Innerhalb 60 Sekunden sollen vom Probanden so viele Tiere wie möglich aufgezählt werden.

Die Anzahl der verschiedenen genannter Tiere geht in die Wertung ein.

Mit diesem Subtest werden die Leichtigkeit sowie Geschwindigkeit der verbalen Produktionsfähigkeit, des semantischen Gedächtnisses und der Sprache untersucht (Lezak, 1995, Morris et al., 1989).

B. Modifizierter Boston Naming Test (BNT, Kaplan, Goodglass & Weintraub, 1978)

Den Probanden werden 15 schwarz-weiße Strichzeichnungen mit Objekten (z. B. Baum, Kamel oder Trichter) gezeigt, die von ihnen benannt werden müssen. Gezählt werden die spontan richtig benannten Objekte. In der Originalversion des BNT werden 60 Zeichnungen mit Objekten gezeigt. In der eingesetzten neuropsychologischen Testbatterie CERAD-NP stellen die 15 Zeichnungen eine Kurzversion dar, mit der die visuelle Wahrnehmung und das Benennen bzw. die Wortfindung untersucht werden.

C. Mini Mental State Examination (MMSE, Folstein et al., 1975)

Der MMSE ist ein Screeningverfahren, das weit verbreitet eingesetzt wird und das allgemeine kognitive Leistungs- und Funktionsniveau erfasst. Der Schwerpunkt liegt bei den Aufgabenfeldern Orientierung, Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit, Sprache und konstruktive Praxis. Die maximale Punktzahl beträgt hierbei 30 Punkte. 29 bis 30 Punkte ergeben einen unauffälligen Befund, 28 bis 24 Punkten entsprechen einer Leichten kognitiven Beeinträchtigung, 23 bis 16 Punkte einer beginnenden Demenz, 15 bis 8 Punkte einer mittelgradigen Demenz und ein Punktwert unter 8 Punkten einer schweren Demenz. Es ist jedoch hinzuzufügen, dass der MMSE-Punktwert alleine keine Diagnosestellung auf eine der verschiedenen Demenzformen zulässt.

D. Wortliste unmittelbar (Atkinson & Shiffrin, 1971; Rosen, Mohs & Davis, 1984)

Dem Probanden werden in drei Durchgängen jeweils die gleichen 10 gedruckten Wörter gezeigt (z. B. Butter, Motor, Gras). Während jedem Durchgang muss der Proband die Wörter laut vorlesen und direkt im Anschluss unmittelbar frei wiedergeben. Die maximale Anzahl korrekter Antworten über alle drei Durchgänge beträgt 30 Punkte. Mit diesem Subtest der CERAD-NP wird die Fähigkeit erfasst, neues nicht-assoziiertes verbales Informationsmaterial zu erlernen.

E. Konstruktive Praxis unmittelbar (Rosen et al., 1984)

In diesem Subtest der CERAD-NP werden das räumliche Vorstellungsvermögen sowie die visuo-konstruktiven Fähigkeiten untersucht. Hierfür werden die Probanden gebeten, vier geometrische Figuren mit aufsteigender Komplexität möglichst genau abzuzeichnen (ein Kreis, eine Raute, zwei in sich verschachtelte Rechtecke, ein Würfel). Die maximale Punktzahl beträgt hierbei 11 (2, 3, 2, 4).

F. Wortliste Abruf (Atkinson & Shiffrin, 1971; Rosen, Mohs & Davis, 1984)

Die aus Aufgabe D gelernten 10 Wörter sollen jetzt von den Probanden verzögert und frei erinnert werden. Es können somit 10 korrekte Antworten und gleichzeitig Punkte erreicht werden. Mit diesem verzögerten Abruf soll die Merkfähigkeit für einfaches verbales Material überprüft werden.

G. Wortliste Wiedererkennen (Mohs, Kim, Johns, Dunn & Davis, 1986)

Hier sollen die Probanden die bekannten 10 Wörter aus den Aufgaben D und F von 10 neuen Wörtern (Distraktoren) unterscheiden, das heißt, korrekt zuweisen („Ja, war dabei“) oder korrekt zurückweisen („Nein, war nicht dabei“). Es sind somit maximal 20 Punkte zu vergeben. Mit dem Ergebnis wird schließlich die Diskriminationsrate (in %) mit folgender Formel ermittelt:

<u>(korrekte Zuweisungen + korrekte Zurückweisungen)</u>		
Diskriminationsrate = (20) * 100

Der höchste erreichbare Wert ist somit 100 %.

Ziel dieser Aufgabe ist es zu überprüfen, ob die Probanden von erleichterten Aufgabedingungen profitieren können, und gleichzeitig zu differenzieren, ob bei Gedächtnisstörungen primär ein Abruf- oder Speicherdefizit vorliegt.

Konstruktive Praxie Savings

Die Behaltensrate bzw. Savings (in %) für die figurale Gedächtnisleistung wird wie folgt berechnet:

$$\text{Konstruktive Praxie Savings} = \left(\frac{\text{Gesamtwert Konstruktive Praxie Abruf}}{\text{Gesamtwert Konstruktive Praxie unmittelbar}} \right) * 100$$

Trail Making Test – Versionen A und B (TMT-A bzw. B, Reitan, 1959, Reitan 1992)

Der Trail Making Test ist eine Entwicklung von Reitan zur Überprüfung des kognitiven Tempos (Aufmerksamkeit, Schnelligkeit und mentale Flexibilität). Seine Bearbeitung erfordert einen raschen Wechsel von zwei verschiedenen visuellen Aufgaben (Zahlenreihe und Alphabet). Der Proband muss diese flexible Integration unter Zeitdruck bewältigen.

Dabei dient der TMT-A der Ermittlung der psychomotorischen Geschwindigkeit bzw. der allgemeinen Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit. Mit dem TMT-B kann man darüber hinaus die kognitive Flexibilität einschätzen. Der Umgang mit Sprach- und Zahlensymbolen gilt als Leistung der linken Hirnhemisphäre. Erst eine angemessene generelle Hirnfunktion ist jedoch maßgebend für die Geschwindigkeit und die Effizienz von Problemlösungen.

Der Proband bekommt die Instruktion, möglichst schnell und präzise die Aufgabe zu bearbeiten. Begeht er einen Fehler, so macht der Untersucher darauf aufmerksam und fordert ihn auf, vom letzten korrekt durchgeführten Testabschnitt weiterzumachen. Im TMT-A sollen 25 nummerierte und ungeordnete Kreise auf einem DIN-A4-Blatt in aufsteigender Reihenfolge miteinander verbunden werden. Kreis 1 und Kreis 25 sind dabei mit „Anfang“ und „Ende“ gekennzeichnet. Die hierfür benötigte Zeit wird gestoppt und dient gleichzeitig als Punktwert, der später in einen z-Wert umgerechnet wird.

Beim komplexeren TMT-B enthalten die Kreise Zahlen von 1-13 und Buchstaben von A-L. Hier besteht die Aufgabe darin, dass der Proband abwechselnd Zahlen und Buchstaben in aufsteigender Reihenfolge miteinander verbinden soll (z. B. „1A-2B-3C“). Kreis Nummer 13 ist mit „Ende“ gekennzeichnet. Zum besseren Verständnis wird vor Beginn jeder Version ein Übungsbeispiel gemeinsam mit dem Probanden durchgeführt.

Durch standardisierte Auswerte- und Verfahrensweisen ist die Objektivität gewährleistet. Die für diese Studie vorliegenden Ergebnisse basieren auf den Normwerten nach Tombaugh (2004) bei einer Normierung nach Alter (15-89 Jahre), Geschlecht und Bildung (unter/über 12 Jahre Schule). Die Test-Retest-Reliabilität ist nach 11 Monaten mit .79 (Version A) und .89 (Version B) nach Levine et al. (1995) sehr gut sowie mit .94 (A) und .90 (B) für die Interrater-Reliabilität ebenfalls sehr gut.

Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R, Wechsler, 1987, Härting et al., 2000)

Die WMS-R ist ein bewährtes Verfahren der klinischen Neuropsychologie zur Erfassung verschiedener, in der Gedächtnisforschung etablierter, mnestischer Teilbereiche. Insgesamt besteht die WMS-R aus 14 einzelnen Tests. Die umfangreiche, standardisierte neuropsychologische Diagnostik der Gedächtnisambulanz wird mit den zwei Subtests „Zahlenspanne“ und „Logisches Gedächtnis“ des WMS-R komplettiert.

Zahlenspanne

Die zwei Teile dieses Untertests, „Zahlenspanne vorwärts“ und „Zahlenspanne rückwärts“, werden separat und in dieser Reihenfolge durchgeführt. Bei der „Zahlenspanne vorwärts“ wird dem Probanden oral vom Untersucher eine Zahlenreihe (z. B. „6-2-9“, „3-6-9-2-5“) mit ansteigender Länge präsentiert, die unmittelbar vom Probanden aus dem Gedächtnis

wiedergegeben werden sollen. Die Vorgabe der einzelnen Ziffern einer Reihe erfolgt hierbei im Takt einer Sekunde. Dieser Untertest erfasst vor allem die Leistungen im auditiven Kurzzeitgedächtnis.

Bei der „Zahlenspanne rückwärts“ werden dem Probanden ähnliche Zahlen (z. B. „5-1“, „8-3-1-9-5-4“) vorgelesen, diese müssen jedoch nach jeder Zahlensequenz in umgekehrter Reihenfolge wiedergegeben werden (z. B. „1-5“, „4-5-9-1-3-8“). Dieser Untertest wird unabhängig vom Abschneiden bei „Zahlenspanne vorwärts“ durchgeführt.

Begonnen wird mit dem Vorwärtsthroughlauf, wobei die erste Sequenz aus nur drei Zahlen besteht. Nach jeder zweiten Zahlenspanne verlängert sich diese um eine Ziffer. Die längste Zahlenreihe besteht schließlich aus acht Ziffern. Der Test wird jedoch beendet, sobald der Proband zwei Spannen gleicher Länge nicht mehr korrekt wiedergeben konnte oder die maximale Spannlänge erreicht wurde. In diesem Subtest wird die Leistung des Arbeitsgedächtnisses erhoben.

Logisches Gedächtnis

Auch dieser Untertest besteht aus zwei Teilen (Logisches Gedächtnis I und II). Dem Probanden werden vom Untersucher zwei Geschichten vorgelesen (A und B), die jeweils aus 66 Wörtern bestehen. Der Untersucher fordert dabei den Probanden zuvor auf, sich die Geschichten gut anzuhören und sich diese so gut wie möglich einzuprägen. Unmittelbar nach dem Vortragen der jeweiligen Geschichte, wird der Proband aufgefordert, diese möglichst präzise nachzuerzählen. Der Untersucher protokolliert die Angaben des Probanden, um so die spätere Bewertung zu gewährleisten. Mit beiden im Folgenden näher beschriebenen Tests werden die Leistungen im episodischen Gedächtnis erfasst.

Nachdem der Proband seine Wiedergabe beendet hat, wird er vom Untersucher instruiert, die wiedergegebenen Details beider Geschichten nicht zu vergessen, da er später erneut danach gefragt werden würde.

Die verzögerte Wiedergabe der zwei Geschichten erfolgt ca. 30 Minuten nach der unmittelbaren Wiedergabe. Beide Texte sind in 25 Segmente eingeteilt, für die es jeweils einen Punkt gibt. Der maximale Gesamtscore beträgt somit jeweils 50 Punkte für Geschichte A und B. Bei identischer Wiedergabe eines Segmentes, wird direkt ein Punkt vergeben, hingegen können vom Untersucher bei abweichenden Aussagen anhand einer Auflistung von Alternativantworten (im WMS-R-Handbuch) für die Antwort des Probanden Punkte vergeben werden können oder eben nicht.

Die statistischen Eigenschaften des WMS-R sind mit einem Test-Retest-Reliabilitätskoeffizienten von $r = .83$ für die Zahlenspanne (gesamt), $r = .79$ für jeweils das Logische Gedächtnis I und II als gut zu beurteilen. Über alle 14 Einzeltests beträgt die Interrater-Reliabilität zwischen $r = .97$ und $r = .99$ (Wechsler, 1987). Allgemein zeichnet sich die WMS-R mit hohen Reliabilitäten zwischen $r = .70$ und $r = .90$ sowie einer hohen Konstruktvalidität aus.

Uhrentest (Shulman et al. 1986)

Der nach Shulman und Kollegen modifizierte Uhrentest erfasst gut visual-konstruktorische Funktionen und abstraktes Denken. Dieses Verfahren wird als Screening-Instrument in der Demenzabklärung eingesetzt.

Der Test besteht aus einem Blatt Papier mit vorgezeichnetem Kreis, der das leere Ziffernblatt einer analogen Uhr darstellen soll. Die gestellte Aufgabe beinhaltet das Hineinschreiben der fehlenden Ziffern sowie das Einzeichnen einer vorgegebenen Uhrzeit mittels Stunden- und Minutenzeigern. Bei der hier eingesetzten Variante des Uhrentests lautet die Anweisung „10 nach 11“. Je nach auftretenden Schwierigkeiten beim Zeichnen kann in verschiedene Grade der visuell-räumlichen Desorganisation unterschieden werden.

Zur Beurteilung der Leistung wird eine Skala von 1 (=“perfekt“ bzw. keine Anzeichen von Störungen) bis 6 („keinerlei Darstellung einer Uhr“ bzw. komplette Störung der visuell-räumlichen kognitiven Fähigkeit) benutzt.

Bis auf die 11 kognitiv unbeeinträchtigten Probanden aus der ILSE-Studie (vgl. Abschnitt 3.1) wurde bei allen an der vorliegenden Arbeit teilnehmenden Patienten und Probanden alle hier beschriebenen neuropsychologischen Einzeltests (in Form einer Testbatterie) an einem Untersuchungszeitpunkt durchgeführt. Die neuropsychologische Testung und die MRT-Untersuchung (siehe Abschnitt 3.4 ff.) wurden im gleichen Zeitraum von maximal drei Monaten erhoben.

Aus logistischen Gründen konnte bei den gesunden Probanden aus der ILSE-Studie nicht die drei zuletzt beschriebenen Einzeltests TMT, WMS-R sowie Uhrentest durchgeführt werden. Dies wurde entsprechend bei der Durchführung der Analysen und der Ergebnisdarstellung (siehe Abschnitt 4.2) berücksichtigt. Tabelle 3.2 gibt einen Überblick aller hier eingesetzten neuropsychologischen Verfahren.

Tabelle 3.2 Übersicht der eingesetzten neuropsychologischen Einzeltests und die dazu korrespondierenden untersuchten kognitiven Funktionen

Neuropsychologischer Einzeltest	Kognitiver Bereich
<i>CERAD-NP</i>	
Wortflüssigkeit	Semantisches Gedächtnis, verbale Produktionsfähigkeit
Boston Naming Test (BNT)	Benennen/Wortfindung und visuelle Wahrnehmung
Mini-Mental-State-Examination (MMSE)	Globales kognitives Leistungs- und Funktionsniveau
Wortliste unmittelbar	Lernen von neuen, nicht-assozierten verbalen Informationen
Wortliste verzögert	Merkfähigkeit für einfaches, verbales Material
Wortliste Savings	Behaltensrate für Subtest Wortliste (in %)
Wortliste Diskriminationsrate	Abruf- und Speichervermögen des verbalen Gedächtnis
Konstruktive Praxis unmittelbar	räumliches Vorstellungsvermögen, visuo-konstrukt. Fähigkeiten
Konstruktive Praxis verzögert	Figurales, non-verbales Gedächtnis
Konstruktive Praxis Savings	Behaltensrate für Subtest Konstruktive Praxis (in %)
<i>Trail-Making-Test (TMT)</i>	
TMT, Teil A	Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit
TMT, Teil B	kognitive Flexibilität, Exekutivfunktionen
<i>Wechsler-Memory-Scale-revised (WMS-R)</i>	
WMS-R, Logisches Gedächtnis I	unmittelbare Merkfähigkeit für komplexes, verbales Material
WMS-R, Logisches Gedächtnis II	Episodisches Gedächtnis
WMS-R, Zahlenspanne vorwärts	auditive Kurzzeitgedächtnisspanne
WMS-R, Zahlenspanne rückwärts	Arbeitsgedächtnis
<i>Uhrentest</i>	Abstraktes Denken und Konzeptbildung

3.3 Berechnung der Faktoren

Auf Grundlage einer Studie von Wiedemann und Kollegen (in Vorbereitung) wurden in einem weitergehenden Schritt mit Ergebnissen aus den in Abschnitt 3.2 beschriebenen und erhobenen neuropsychologischen Testverfahren drei Faktoren berechnet. Wiedemann et al. untersuchten in ihrer Arbeit auf Basis einer größeren Stichprobe von Patienten mit einer Leichten kognitiven Beeinträchtigung und gesunden Kontrollpersonen, die empirische Anwendbarkeit des Konzeptes, das auf der Annahme von verschiedenen Subtypen einer Leichten kognitiven Beeinträchtigung basiert.

Nach einer Überprüfung auf die Trennkraft der einzelnen neuropsychologischen Testverfahren zwischen Kontrollpersonen und Patienten mit LKB, einer anschließenden Clusteranalyse und einer abschließenden Faktorenanalyse wurde eine 3-Faktorenlösung ermittelt (siehe Abb. 3.1). Diese aus der vorliegenden Stichprobe ermittelten drei Faktoren sind in die Berechnung von faktoranalytischen Assoziationskarten zur Anwendung gekommen.

Abbildung 3.1 Faktorenlösung nach Wiedemann et al. (in Vorbereitung)

Faktor 1	Verbales, episodisches Gedächtnis
	CERAD: Wortliste unmittelbar und Wortliste verzögert (Abruf), WMS-R: Logisches Gedächtnis Teil I und Teil II
Faktor 2	Figurales Gedächtnis
	CERAD: Konstruktive Praxis verzögert (Abruf)
Faktor 3	Kognitive Flexibilität
	TMT: Teil A und Teil B

3.4 Hardware, Software und Geräte

Hardware und Geräte

Zum Einsatz kam ein 1,5 Tesla MAGNETOM 63/84 der Firma Siemens aus Erlangen, Deutschland, und ein Dell Inspiron 8600 Notebook mit einem Intel Pentium M 1,5 GHz Prozessor (1.00 GB RAM) mit dem Betriebssystem Microsoft Windows XP. Für den Datentransport und -speicherung wurde eine externe Festplatte der Firma FREECOM, Modell Classic SL Hard Drive, mit 160 GB Speicherkapazität verwendet.

Software

Die in der vorliegenden Arbeit durchgeführten optimierten voxelbasierten morphometrischen Untersuchungen wurden unter der Verwendung des Programmpaketes SPM2 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) durchgeführt. Die in dieser Software enthaltenen Algorithmen, die für die Durchführung einer optimierten voxelbasierten Analyse notwendig sind, werden in Abschnitt 3.5 dargestellt. Detaillierte Ausführungen zu Funktion und Aufbau der SPM2-Software können aus der weiterführenden Literatur entnommen werden (Ashburner & Friston, 1997, 2000, 2005; Wright et al. 1995, May & Gaser, 2006).

Vor dem Einlesen der Bilder in die SPM2-Software wurden die Bilder mit dem Programm MRIcro (<http://www.sph.sc.edu/comd/rorden/mricro.html>) ausgerichtet.

3.5 MRT-Bilddatengewinnung

Nach einem ausführlichen Aufklärungsgespräch, Einholung einer schriftlichen Einverständniserklärung (basierend auf einem Votum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Uniklinik Heidelberg, Antrags-Nr. 154/2006) und einer Terminvereinbarung im Deutschen Krebsforschungszentrum (dkfz) Heidelberg wurde bei allen Teilnehmern eine strukturelle MRT-Untersuchung des Kopfes durchgeführt. Diese dauerte jeweils ca. 20 Minuten. Die Aufnahme der MR-Bilder erfolgte in einem Winkel von 15 Grad cranial der Orbito-Medial-Linie. Es erfolgte dabei eine standardisierte Lagerung und Fixierung des Kopfes in der MR-Spule, um den Einfluss der Kopfposition auf die Variabilität der morphometrischen Parameter zu minimieren. Bei jedem Teilnehmer wurde ein coronarer 3D-Bilddatenwürfel mit je 128 Schichten gescannt. Dieser Bilddatensatz wurde dabei mit einer T1-Gewichtung erzeugt, was eine gute Differenzierung zwischen grauer und weißer Substanz ermöglicht. Zusätzlich wurde zu rein diagnostischen Zwecken ein Bilddatensatz mit einer FLAIR-Sequenz erhoben.

Die Bilddatensätze wurden im dkfz Heidelberg auf einem 1,5 Tesla Siemens-MAGNETOM 63/84 SP mit einer 3D-MPRAGE-Sequenz für die T1-gewichteten Aufnahmen (TR: 10ms, TE 4ms) produziert. Die Gesamtdicke der 3D-Bilddatenwürfel betrug 160 mm bei 128 Schichten. Die einzelnen Schichten umfassten eine Schichtdicke von 1,8 mm. Das in-plane field of view (FoV) der Aufnahmen betrug 260 mm, die geometrische Auflösung 256 x 256 Pixel (1 Pixel entspricht 1,02 x 1,02 x 1,25 mm³) bei einer Farbtiefe von 12 bit.

Anschließend wurden die Bilddaten mit einem CD-Brenner auf CD-ROM übertragen und von dort auf eine externe Festplatte der Firma FREECOM kopiert. Diese Festplatte diente dann als Datenträger für die anschließenden Analysen auf dem Dell-Notebook (siehe Abschnitt 3.3).

3.6 Optimierte voxelbasierte Morphometrie (OVBM)

Ziel der optimierten voxelbasierten Morphometrie (OVBM) ist die gewebe selektive Quantifizierung lokaler hirnmorphologischer Differenzen zwischen verschiedenen Patienten, Patientengruppen oder Stichproben im Allgemeinen. Die räumlich hochauflösenden T1-gewichteten MRT-Aufnahmen werden speziell hierfür genutzt und ausgewertet. Im Folgenden wird der Grundalgorithmus von OVBM-Studien dargestellt. Da die im Rahmen dieser Arbeit berichteten Analysen unter Einsatz des Programmpaketes SPM2 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) realisiert wurden, wird insbesondere auf die in dieser Software implementierten Algorithmen Bezug genommen.

Der grundsätzliche Algorithmus der OVBM besteht aus 7 Hauptschritten (Ashburner & Friston, 2005; May & Gaser, 2006, Good et al., 2001):

1. der Erstellung von Templates (Referenzgehirn/e) aus der zu untersuchenden Stichprobe,
2. der Segmentierung der MR-Bilder in weiße Substanz (white matter, WM) und in graue Substanz (gray matter, GM),

3. der stereotaktischen Normalisierung,
4. der Segmentierung der normalisierten Datensätze über die eigens erstellten Templates in weiße Substanz (white matter, WM), graue Substanz (gray matter, GM) sowie Cerebrospinalflüssigkeit (cerebrospinal fluid, CSF),
5. der Durchführung einer non-linearen (modulierten) Korrektur der Volumenänderungen,
6. dem räumlichen Glätten (smoothen) der segmentierten Datensätze und
7. der inferenzstatistischen Testung der resultierenden Datensätze auf signifikante Differenzen in der räumlichen Verteilung der einzelnen Gewebeklassen.

In den folgenden Unterabschnitten werden die einzelnen OVBM-Hauptschritte zum besseren Verständnis detailliert dargestellt:

3.6.1 Erstellen von individuellen, stichprobenabhängigen Templates

Mit diesem Schritt wird die herkömmliche VBM im Grunde „optimiert“. Um den Schritt von der VBM zur OVBM besser zu verdeutlichen, soll zuvor das bisherige Template-Procédere bei einer VBM kurz skizziert werden:

Das in SPM genutzte Standardhirn bzw. Referenz-Templates (MNI-Templates des Montreal Neurological Institute) ist ein von jüngeren, gesunden Probanden erstelltes Referenzgehirn. Bis zur Version SPM99 wurde das so genannte MNI305-Templates verwendet (239 männliche und 66 weibliche Gehirne, Durchschnittsalter der Probanden: $23,4 \pm 4,1$ Jahre nach Evans et al., 1994), das dann später vom ICBM152-Templates (ebenfalls ein MNI-Templates mit 152 gesunden Gehirnen, 66 weiblich und 86 männlich, Durchschnittsalter der Probanden: 29 Jahre) abgelöst wurde. Diese Standard-Templates orientieren sich dabei weitgehend am gebräuchlichsten stereotaktischen Atlas, dem „Co-Planar Stereotaxis Atlas of the Human

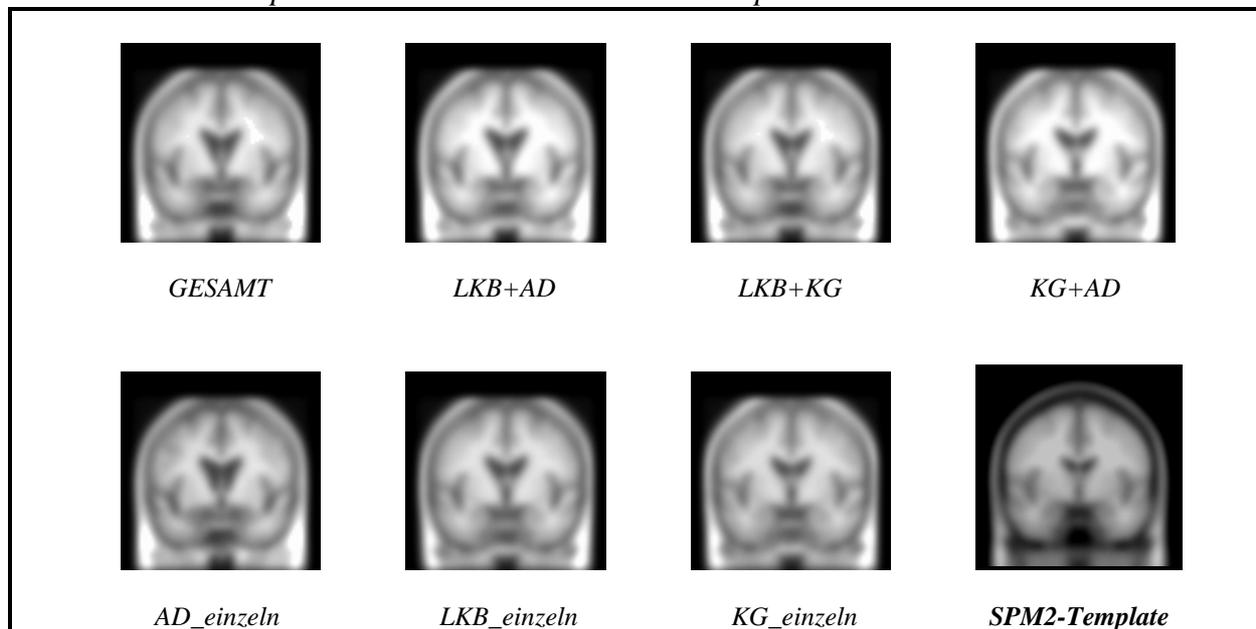
Brain“ von Talairach und Tournoux (1988). Über dieses Standard-Referenz-Gehirn erfolgt in der herkömmlichen VBM die stereotaktische Normalisierung (siehe Abschnitt 3.5.2).

Da jedoch beim gesunden Altern eine gewisse „normale“ Hirnatrophie zu verzeichnen ist, eignen sich diese Referenzgehirne bzw. Standard-Templates für die in der vorliegenden Arbeit zu untersuchende Stichprobe nicht, da selbst eine stereotaktische Normalisierung von gesunden, älteren Probanden über das MNI-Template aufgrund der altersbedingten Hirnatrophie starke Artefakte aufweisen würde. Diese Artefakte würden sich bei den zwei hier untersuchten Patienten-Stichproben wegen der zu erwartenden pathologisch-bedingten Hirnatrophien noch verstärken.

Um diesem bekannten Problem entgegenzuwirken, wurde die VBM „optimiert“ (Ashburner & Friston, 2005, May & Gaser, 2006). Statt des in SPM2 als Standard installierte MNI-Template zu verwenden, wird vor Durchführung der eigentlichen VBM ein eigenes Template bzw. mehrere Templates aus den zu untersuchenden Stichproben erstellt. In diesem vorgeschalteten Schritt wird für jede Sub-Stichprobe jeweils ein individuelles Template erstellt. Hierzu errechnet SPM2 ein Durchschnitts-Gehirn aus der jeweiligen (Sub-)Stichprobe. Insgesamt wurden bei der vorliegenden Arbeit drei Einzel-Templates (KG; LKB; AD) erstellt. Durch ein additives Verfahren kann SPM2 daraus ein Gesamt-Template (LKB+KG+AD) sowie zwischen den drei Sub-Stichproben kombinierte Templates erstellen (LKB+KG; LKB+AD; KG+AD). Insgesamt sind sieben verschiedene individuelle Templates erstellt und für die vorliegenden Berechnungen separat einbezogen worden. Abbildung 3.2 zeigt diese sieben individuellen Templates im Vergleich zu dem SPM2-Standard Template ICBM152. Da alle verwendeten Bilddatensätze vor der Erstellung der Templates nach dem stereotaktischen Atlas nach Talaraich und Tournoux (1988) ausgerichtet wurden, entsprechen die sieben individuellen Templates dem gängigen Standard, so dass eine mögliche Verzerrung von Ergebnissen aufgrund des „Optimierungs-“ Vorganges ausgeschlossen werden konnte.

Neben dem Eliminieren der beschriebenen Artefakte hat dieses Vorgehen einen weiteren Vorteil. Anatomische Differenzen sowie assoziative Unterschiede (in dieser Arbeit in Bezug auf die neuropsychologische Performanz) können nicht nur auf die Gesamt-Stichprobe bezogen werden, sondern jeweils auch auf zwei Sub-Stichproben oder innerhalb einer Sub-Stichprobe. Dadurch werden die Berechnungen verfeinert und präzisere Aussagen werden danach möglich.

Abbildung 3.2 Darstellung der sieben individuellen, stichprobenabhängig erstellten Templates und dem SPM2-Standard-Template



SPM2-Template= Referenzgehirn ICBM152 (Gesunde Probanden, Durchschnittsalter: 29 Jahre) in der Software SPM2

LKB= Patienten mit einer leichten kognitiven Beeinträchtigung

AD= Patienten mit einer Alzheimer Demenz

KG = Gesunde Kontrollpersonen

GESAMT= LKB+AD+KG

3.6.2 Stereotaktische Normalisierung

In den anatomischen Rohdatensätzen sind die folgenden individuellen morphologischen Charakteristika eines jeden Patienten abgebildet:

- A. Hirnvolumen bzw. intrakranielles Volumen,
- B. Hirnform und
- C. die räumliche Verteilung der einzelnen Hirngewebeklassen.

Hirnvolumen und Hirnform stellen globale morphologische Größen dar. Im Kontext der OVBM machen diesbezügliche interindividuelle Unterschiede die Vergleichbarkeit der einzelnen Datensätze sehr schwierig bzw. sind sogar unmöglich. Daher ist das Ziel der stereotaktischen Normalisierung eine hinreichende Eliminierung der in den Rohdatensätzen enthaltenen globalen anatomischen Varianz und die Transformation der individuellen Datensätze in einen Standardraum. Diese Transformation erfolgt unter Nutzung linearer und nicht-linearer Algorithmen sowie anatomischer Referenzgehirne (eigens dafür erstellten Templates).

Lineare Normalisierung

Mit der linearen Normalisierung soll ein Ausgleich globaler anatomischer Unterschiede zwischen den individuellen anatomischen Datensätzen stattfinden. Die lineare Normalisierung umfasst deshalb ausschließlich lineare (affine) Transformationen, welche auf alle Voxel des Datensatzes in gleicher Art und Weise angewendet werden. Zu den affinen Transformationen gehören die Rotation, die Translation, die Skalierung und die Scherung. Bei Anwendung in alle drei Raumrichtungen ergibt dies eine Transformationsmatrix, die wiederum aus einem Satz aus zwölf Transformationsparametern errechnet wird. Im Ergebnis der linearen

Normalisierung haben alle anatomischen Datensätze die gleiche Orientierung und eine annähernd gleiche Form und Größe wie das zugrunde gelegte (vorab selbst erstellte) Template.

Nicht-lineare Normalisierung

Im Unterschied zur linearen Normalisierung ist das Ziel der nicht-linearen Normalisierung ein Ausgleich lokaler Differenzen zwischen den individuellen anatomischen Datensätzen. Der von SPM genutzte Ansatz basiert auf einem Satz aus $i \times j \times k$ Kosinus-Basisfunktionen (in der Regel $7 \times 8 \times 7$, das heißt 7 in links-rechts Richtung, 8 in anterior-posterior Richtung und 7 in inferior-superior Richtung). Durch die optimale Skalierung dieser Basisfunktionen wird der nach der linearen Normalisierung verbliebene lokale Restfehler bestimmt. Auf dieser errechneten Basis kann für jedes Voxel der optimale Betrag und die optimale Richtung derjenigen Verschiebung definiert werden, durch welche eine bestmögliche Eliminierung dieses lokalen Fehlers erreicht werden kann.

Die Schätzung der Transformationsparameter erfolgt für die lineare und die nicht-lineare Normalisierung durch eine Minimierung der Abweichungen (Fehlerquadratsumme, sum of least squares) zwischen (selbst erstellten) Template und individuellem Bilddatensatz. Durch die Anwendung der Transformationsoperationen auf den ursprünglichen Datensatz wird ein neues Bild berechnet (interpoliert), welches dem Template weitgehend ähnelt.

Die Normalisierung bildet mit der im Folgenden erläuterten Segmentierung die kritischsten Schritte der OVBM. Dies liegt vor allem daran, dass durch eine Normalisierung eine bestmögliche Eliminierung jeglicher anatomischer Varianz im Vordergrund steht. Die OVBM untersucht allerdings gerade Varianzen. Aus diesem Grunde wurde für die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten OVBM-Analysen lediglich eine lineare Normalisierung durchgeführt. Die nicht interessierte globale Varianz zwischen den Bilddatensätzen wurde somit unter Erhaltung der interessierenden lokalen Varianzen eliminiert.

3.6.3 Segmentierung

Mit dem Ziel der Zerlegung der Bilddatensätze in intrakranielles und extrakranielles Gewebe sowie die Differenzierung des intrakraniellen Gewebeanteils in die drei Gewebeklassen (WM, GM, CSF) des Hirns wird eine Segmentierung der stereotaktisch normalisierten Datensätze im weiteren Schritt durchgeführt. Diese Gewebeklassen-Zerlegung wird mit Hilfe eines von Ashburner und Friston (1997) beschriebenen Clusteralgorithmus realisiert und basiert auf drei Grundannahmen:

1. WM, GM und CSF werden als distinkte Cluster k verstanden, welche durch die Anzahl der in ihnen enthaltenen Voxel N_k den mittleren Grauwert dieser Voxel μ_k und die Varianz σ_k der Cluster (der Gewebeklasse) zugeordneten Grauwertverteilung beschrieben werden können (Ashburner und Friston, 2000, 2005).

2. Die konkrete Verteilung der Grauwerte im zu segmentierenden Datensatz hängt von den Parametern der MRT-Messung ab und kann innerhalb des Bildes variieren. Dieser Tatsache wird im Prozess der Segmentierung durch eine Gewichtung der einzelnen Voxel Rechnung getragen. Die Summe aller Gewichte wird als Empfindlichkeitsmatrix oder skalares Sensitivitätsfeld der MRT-Messung bezeichnet.

3. Da die Segmentierung mit stereotaktisch normalisierten Datensätzen durchgeführt wird, existieren a priori Informationen über die räumliche Verteilung der einzelnen Gewebeklassen innerhalb des Standardraumes. Diese a priori Informationen liegen in SPM2 für jede der drei Gewebeklassen in Form von Wahrscheinlichkeitskarten (probabilistic maps) vor. Diese wurden vom Montreal Neurological Institute (MNI) auf der Basis der auch für das MNI-Template genutzten 152 anatomischen Datensätze errechnet. Auf dieser Karte ist dabei jedem Voxel die Wahrscheinlichkeit zugeordnet, nach der sich in ihm genau der betreffende

Gewebetyp befindet. Anders ausgedrückt, wenn von einem Voxel (x, y, z) aus dem Grenzbereich zwischen zwei Clustern (Gewebetypen) k_1 und k_2 in der Wahrscheinlichkeitskarte für das erste Cluster den Wert p_{xyzk_1} hat, so wird in der Wahrscheinlichkeitskarte für das zweite Cluster dem gleichen Voxel der Wert $p_{xyzk_2} = 1 - p_{xyzk_1}$ zugeordnet. Die Berechnung einer probabilistischen Karte für den extrakraniellen Raum erfolgt durch die Subtraktion der Summe aller Wahrscheinlichkeitskarten von einer dreidimensionalen Matrix, deren Elemente alle den Wert 1 besitzen. Die Dimension dieser Matrix entspricht dabei der Dimension der vorhandenen Wahrscheinlichkeitskarten für WM, GM und CSF. Dabei beträgt der Wert der Elemente dieser Wahrscheinlichkeitskarte außerhalb des Hirns 1 und innerhalb des Kraniums annähernd 0.

Vor dem Segmentierungsprozess sind die Parameter der gewebespezifischen (clusterspezifischen) Grauwertverteilungen, das Sensitivitätsfeld und die wirkliche räumliche Verteilung der Voxel eines Clusters unbekannt. Daher wird als Startwerte für das Sensitivitätsfeld ein homogenes Skalarfeld angenommen, dessen Wert in jedem Raumpunkt 1 beträgt. Als Ausgangsgröße für die räumliche Verteilung der gewebe- bzw. clusterspezifischen Voxel dienen die unter Punkt 3 dieses Abschnittes beschriebenen Wahrscheinlichkeitskarten.

Im Prozess der Segmentierung wird eine alternierende und iterative Schätzung der einzelnen gesuchten Parameter nach und nach durchgeführt, der erst dann abgebrochen wird, wenn ein vorher definiertes Konvergenzkriterium erfüllt ist.

Die eindeutige Zuordnung eines Voxels zu einer der drei Gewebeklassen (Cluster) ist dabei aber in den meisten Fällen nicht möglich. Zum einen, weil sich die Grauwertverteilungen überschneiden, zum anderen, weil es durch die begrenzte räumliche Auflösung der MRT-Messung zu Partialvolumeneffekten kommen kann, das heißt, das sich Signal innerhalb eines Voxels anteilmäßig aus verschiedenen Gewebetypen zusammensetzt. Daher ist das Ergebnis

der in SPM2 durchgeführten automatischen Segmentierung eine individuelle gewebespezifische Wahrscheinlichkeitskarte mit einem Wertebereich von 0 bis 1. In der Realität konvergieren die Elemente dieser Wahrscheinlichkeitskarten oder Segmente jedoch in den meisten Fällen gegen die Extremwerte von 1 oder 0.

Die Berechnung von individuellen gewebespezifischen Wahrscheinlichkeitskarten ist gleichzeitig der wesentliche Unterschied zu Verfahren (z. B. ROI-basiert) mit manueller Segmentierung der anatomischen MR-Bilder, da im Verlaufe der manuellen Segmentierung jedes der untersuchten Voxel durch den Operator eindeutig einer Gewebeklasse zugeordnet wird.

Gut nachvollziehbar, dass der Schritt der Segmentierung den größten Einfluss auf das Ergebnis einer OVBK hat. Insbesondere im Verlauf der Normalisierung aufgetretene Fehler können die Qualität der Segmentierung signifikant verschlechtern (Bookstein, 2001). Von Ashburner & Friston (2000, 2001 und 2005) diesbezüglich durchgeführte Untersuchungen zeigen jedoch, dass erst bei Abweichungen von >12 mm die Segmentierungsgüte unter einen Wert von 90 % sinkt. Um solche Fehler zu vermeiden, wurde im Rahmen dieser Arbeit die Registrierungsgüte nach der Normalisierung manuell überprüft und nur solche Datensätze segmentiert, welche hinlänglich gut auf das Template angepasst waren.

3.6.4 Räumliche Glättung

Weil im folgenden Schritt die durchzuführenden inferenzstatistischen Tests von normalverteilten Daten ausgehen, entsteht hier die Notwendigkeit, die segmentierten Datensätze räumlich zu glätten. Da die Wahrscheinlichkeitskarten der einzelnen Gewebeklassen gegen die Extremwerte (1 und 0) tendieren, ist diese Grundannahme bei ungeglätteten Datensätzen nicht gegeben. Unglättere Segmente weisen relativ abrupte

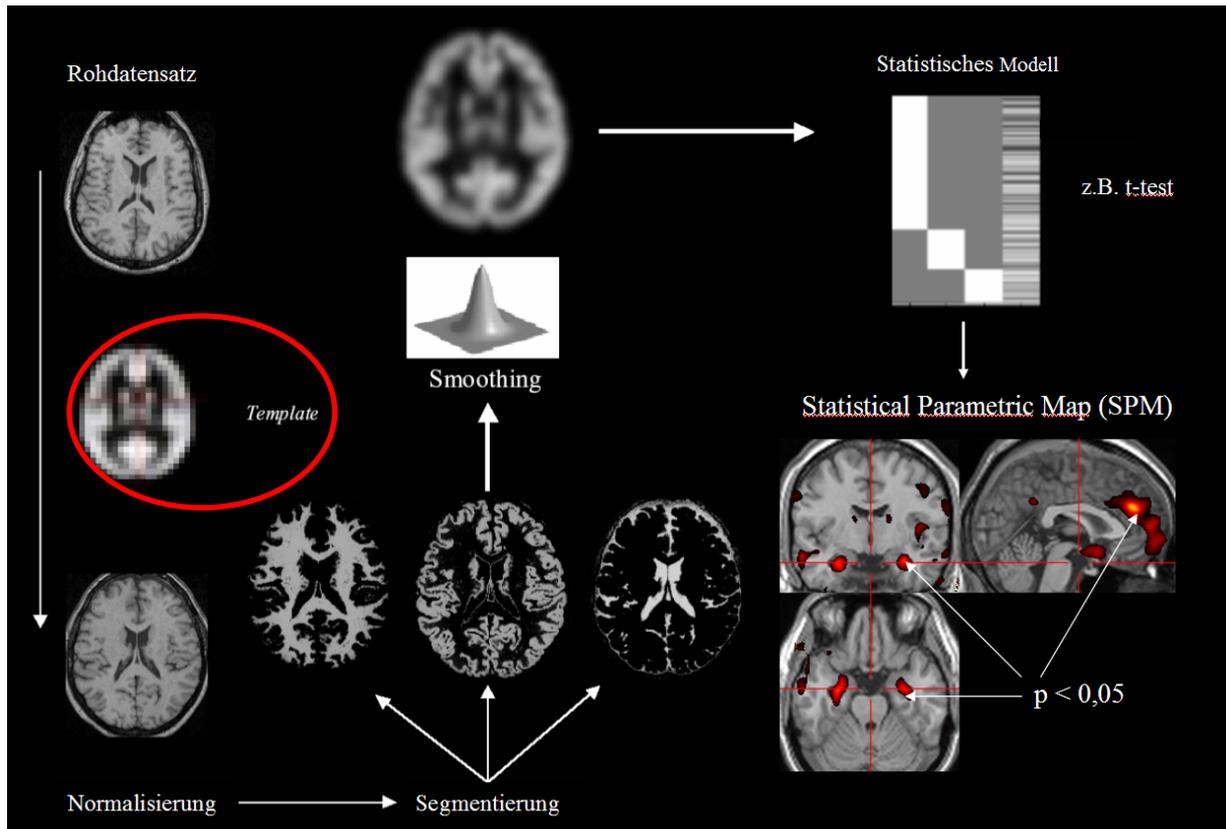
Intensitätssprünge auf und die in ihnen enthaltenen Wahrscheinlichkeitsverteilungen sind daher häufig asymmetrisch und von geringer Varianz. Durch eine räumliche Glättung (smoothen) wird die Verteilung der Daten der Normalverteilung angenähert (Ashburner & Friston, 2000; Salmond et al., 2002). Diese Annäherung an eine Normalverteilung der Daten erfolgt durch die Korrektur der Voxelwerte mit den gewichteten Signalwerten der benachbarten Voxel. Dabei entspricht die räumliche Charakteristik der Gewichtungsfaktoren (d. h. Abnahme der anteiligen Signalkorrektur mit zunehmender Entfernung vom zu korrigierenden Voxel) in der Regel einer dreidimensionalen Gaußkurve mit einem maximalen Funktionswert von 1. Die Anzahl der in die Korrektur einbezogenen Voxel ist von der Ausdehnung dieser Kurve entlang der drei Raumrichtungen abhängig. Diese Ausdehnung wird durch die Breite der Glockenkurve beim Funktionswert 0,5 angegeben (full width at half maximum, FWHM). Dieser Wert (auch als smoothing kernel bekannt) betrug für die vorliegende Arbeit 10 mm (10 Voxel). Er wurde auf der Basis der mittleren kortikalen Dicke sowie der mittleren Breite der Gyri gewählt. Damit sollte sichergestellt werden, dass die in den normalisierten und segmentierten Bildern noch vorhandene lokale Varianz im Verlauf der Sulci nicht artifizielle Unterschiede im Kontext der abschließenden Statistik verursacht.

3.6.5 Inferenzstatistische Testung

Im abschließenden Schritt wurde mit den vorbereiteten Segmentbildern ein voxelweiser (voxel-by-voxel) Test auf statistisch signifikante Differenzen zwischen den Patientengruppen bzw. Teilnehmern durchgeführt. Als Testverfahren kam ein klassischer Students t-Test zur Anwendung. Dadurch werden die Wahrscheinlichkeiten für die Anwesenheit der Gewebeklasse k im Voxel (x, y, z) für zwei Gruppen gegeneinander getestet. Eine Schwierigkeit bei dieser Herangehensweise stellt jedoch die Festlegung der Signifikanzschwelle, insbesondere der α -Fehlerwahrscheinlichkeit, dar. Die gegenseitige

Abhängigkeit der Voxel innerhalb eines MRT-Bildes erfordert eine Korrektur (Verschärfung) der Schwellenwerte. Die Anwendung eines klassischen Ansatzes, wie zum Beispiel der Bonferroni-Korrektur, würde zu einer Überkorrektur der Schwellenwerte führen, da die gebräuchliche α -Schwelle von 0,05 nochmals mit der Anzahl der im Bild enthaltenen Voxel dividiert werden müsste. Bei einer für die anatomische Scans gebräuchlichen Bilddimension von $256 \times 256 \times 124$ Voxeln hätte das schließlich einen Schwellenwert von $0,5 \times 10^{-10}$ zur Folge. Dieser Ansatz geht von der Annahme aus, dass alle Voxelgrauwerte innerhalb eines MRT-Bildes voneinander abhängig sind. Jedoch ist diese Annahme mit hoher Sicherheit für räumlich weit voneinander entfernte Voxel nicht mehr zutreffend. Nur innerhalb einer durch die Aufnahme- und Vorbereitungsparameter sowie die Glätte der Grauwertfeldes definierten Unterraumes (Resel, resolution element) ist diese Abhängigkeits-Annahme gerechtfertigt. Deshalb wird in SPM2 die Korrektur der Signifikanzschwellen auf der Basis der Anzahl der in einem Bild enthaltenen Resel realisiert. In Ergänzung der t-Testungen wurden voxelweise Bravais-Pearson-Korrelationsanalysen (Taki et al., 2004) berechnet, um Zusammenhänge zwischen der lokalen Konzentration von grauer und weißer Substanz und den im Umfeld der MRT-Messungen erhobenen neuropsychologischen Skalenwerten sichtbar zu machen. Die Ergebnisse dieser Berechnungen resultieren in neuropsychologischen Karten, die Assoziationen von hirnmorphometrischen Veränderungen mit neuropsychologischer Performanz abbilden. In Abbildung 3.3 ist der grundsätzliche Algorithmus einer OVBM-Analyse schematisch dargestellt.

Abbildung 3.3 Grundalgorithmus einer OVBM-Analyse. Nach Erstellung eines individuellen, stichprobenabhängigen Templates und der Normalisierung in den Standardraum erfolgt die Segmentierung in die Kompartimente graue Substanz, weiße Substanz und Liquor cerebrospinalis. Danach werden die Kompartimente geglättet und anschließend kann die Inferenzstatistik getrennt für jedes Voxel berechnet werden.



3.6.6 Statistische Auswertung

Die Analyse der Daten wurde mit dem Statistikprogramm SPSS für Windows (Version 14.0) durchgeführt.

Ein Teil der klinischen und neuropsychologischen Variablen wurden mit einfaktoriellem Varianzanalysen und a posteriori durchgeführten Duncan-Tests (5 %) verglichen. Nicht-metrische Datensätze, wie zum Beispiel in der Beschreibung der soziodemographischen Charakteristika (siehe Abschnitt 3.1), sind mit dem Pearson's χ^2 -Test berechnet worden. Alle weiteren statistischen Berechnungen sind mit t-Tests und Bravais-Pearson-Korrelationen im

Rahmen der in Abschnitt 3.5.5 beschriebenen OVPM anhand der Software SPM2 durchgeführt worden.

Mit Ausnahme des neuropsychologischen Einzeltests „Uhrentest“ sind für alle Ergebnisse der neuropsychologischen Untersuchungsverfahren standardisierte z-Werte auf Basis der jeweiligen Normwerte und einer z-Transformation berechnet worden. Dieser Vorgang erleichtert die Vergleichbarkeit der Daten und die Durchführung der hier beschriebenen statistischen Berechnungen.

Da für den Uhrentest als Screeningverfahren keine Normwerte vorliegen, sind für die Korrelationsberechnungen in dieser Arbeit die zugrunde liegenden Absolutwerte verwendet worden.

3.6.7 Ergebnisdarstellung

In Kapitel 4.2 werden alle Ergebnisse, aus Gründen der Übersichtlichkeit nach folgenden Schemata dargestellt und beschrieben:

Die Ergebnisreihenfolge in den einzelnen Tabellen richtet sich nach den T-Werten, die wiederum aus den einzelnen T-Maps als Resultat der OVBM-Analysen berechnet wurden. Der jeweilige Grenzwert (height threshold) sowie die Mindestzahl an zusammengehörenden Voxel (extended threshold) für eine notwendige statistische Signifikanz stehen über den einzelnen Tabellen. In der vorliegenden Arbeit wurde durchgängig mit einem extent threshold von 100 Voxeln gerechnet. Es erfolgt eine Beschreibung der anatomischen Strukturen mit gegebenenfalls Angabe der Brodman-Areale (BA) und der Position (x,y,z) im Talairach-Koordinatensystem für die einzelnen signifikanten Ergebnisse. Im ersten Durchlauf sind die beschriebenen Resultate auf einem Signifikanzniveau von $p < 0.001$ (unkorrigiert) mittels OVBM analysiert worden. Im einem zweiten Analysedurchgang wurde das Signifikanzniveau auf $p < 0.05$ (korrigiert) heraufgesetzt. Ergebnisse, die bei diesem deutlich strengeren, zweiten

Durchlauf signifikant geblieben sind, werden in den Tabellen in Klammern und hervorgehoben aufgeführt.

Die visuelle Darstellung der Resultate erfolgt mit projizierten signifikanten Ergebnissen auf ein Modellhirn (SPM2, *Kapitel 4.2.1 und 4.2.3: colin27T1_seg.img, Kapitel 4.2.2: 1:single_subj_T1_mnc*) sowie zusätzlich mit der SPM2-Standarddarstellung („Glashirn“). Es gilt dabei die neurologische Konvention der anatomischen Darstellung.

Die Beschreibungen der Ergebnisse sind an die neuroanatomischen Standardwerke von Trepel (2006), Nieuwenhuys et al. (1991) und Nolte (2002) angelehnt.

3 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der Neuropsychologie

Einen Überblick über die Ergebnisse der neuropsychologischen Untersuchung liefert für die CERAD-NP Tabelle 4.1 und für die Ergebnisse des TMT, der WMS-R sowie des Uhrentests die Tabelle 4.2.

Tabelle 4.1 Ergebnisse der neuropsychologischen Untersuchung mit der CERAD-NP (Ergebnisse mit z-transformierten Werten)

Neuropsycholog. Einzeltests	Kontrollpersonen ^c n=32		Patienten mit LKB n=60		Patienten mit AD n=34		Statistik	Signifikanz	Post hoc
CERAD-NP ¹	M ^a	STD ^b	M	STD	M	STD	F-Wert (df) ^c	Sign.	Duncan ^d
Wortflüssigkeit	0,573	0,960	-0,585	1,139	-1,441	0,724	30,383 (2,123)	0.001***	1>2>3
BNT ²	0,410	0,766	-0,810	1,554	-1,950	2,538	15,170 (2,123)	0.001***	1>2>3
Wortliste unmittelbar	0,162	0,904	-1,671	1,364	-3,591	2,407	43,794 (2,123)	0.001***	1>2>3
Wortliste verzögert	0,245	0,880	-1,576	1,375	-3,377	0,875	82,661 (2,123)	0.001***	1>2>3
Wortliste Behaltensrate	0,179	0,492	-1,328	1,610	-3,327	1,580	52,030 (2,123)	0.001***	1>2>3
Wortliste Diskriminationsrate	0,334	0,4398	-1,851	2,815	-5,808	3,562	44,945 (2,123)	0.001***	1>2>3
Konstruktive Praxis unmittelbar	0,1663	1,477	-0,355	1,497	-1,476	2,020	8,782 (2,123)	0.001***	1=2>3
Konstruktive Praxis verzögert	0,578	1,361	-0,964	1,658	-3,502	1,408	47,586 (2,123)	0.001***	1>2>3
Konstruktive Praxis Behaltensrate	0,342	0,693	-1,088	1,810	-2,874	1,711	34,746 (2,123)	0.001***	1>2>3

¹ = Consortium to establish a Registry of Alzheimer-Disease (CERAD-NP)

² = Boston Naming Test (BNT)

^a = Mittelwert (M)

^b = Standardabweichung (\pm STD)

^c = einfaktorielle ANOVA (df=Freiheitsgrade)

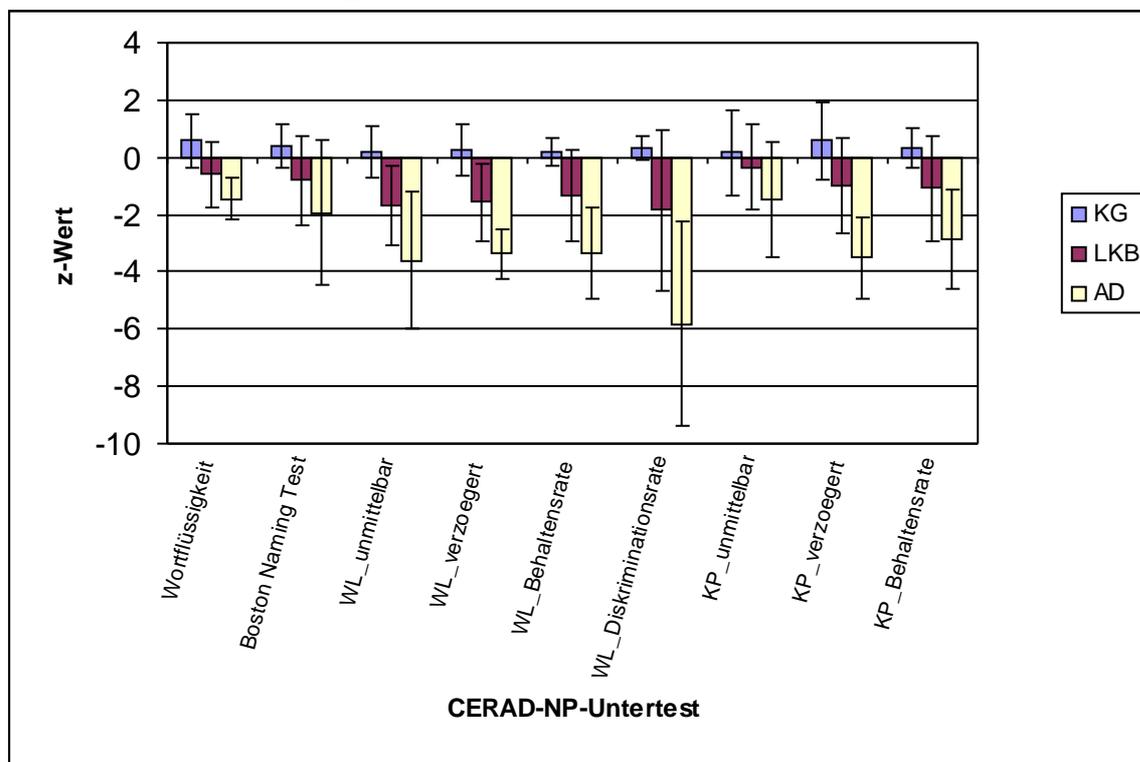
^d = Duncan-Test (5 %)

^e = Anzahl Probanden/Patienten

Wie aus Tabelle 4.1 ersichtlich, nimmt die Gruppe der Patienten mit einer LKB in fast allen Testleistungen aus den einzelnen Subtests der CERAD-NP eine Mittelstellung zwischen gesunden, älteren Kontrollpersonen und Patienten mit einer Alzheimer Demenz ein. Eine Ausnahme liefert ausschließlich der Untertest „Konstruktive Praxis unmittelbar“. Hier zeigen die Patienten mit einer LKB eine gleichwertige Testleistung wie die gesunden Probanden, so dass in diesem CERAD-NP-Subtest lediglich die Gruppe mit den Alzheimer-Patienten eine signifikant schlechtere Testperformanz zeigt ($F(2,123) = 8,782, p = 0.001$). Wie bereits im Abschnitt 2.1 dargestellt, unterscheiden sich die drei Sub-Stichproben ebenfalls signifikant im CERAD-NP-Untertest und Screeningverfahren MMSE ($F_{(2,123)} = 177,285, p > 0.001$). Die Patientengruppe mit einer LKB nimmt auch hier eine Mittelstellung zwischen den gesunden Probanden und den Patienten mit einer Alzheimer-Demenz ein.

Eine graphische Darstellung der hier beschriebenen neuropsychologischen Ergebnisse bietet Abbildung 4.1.

Abbildung 4.1 Graphische Ergebnis-Darstellung der neuropsychologischen Testleistung in der CERAD-NP



KG= Kontrollpersonen

LKB= Patienten mit einer Leichten kognitiven Beeinträchtigung

AD= Patienten mit einer Alzheimer Demenz

CERAD-NP= Consortium to establish a Registry of Alzheimer-Disease, Neuropsychology

WL= Wortliste

KP= Konstruktive Praxis

Die Untersuchungen mit dem Trail-Making-Test, der Wechsler-Memory-Scale-revised und dem Uhrentest ergab ein ähnliches neuropsychologisches Ergebnisprofil für die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Sub-Stichproben (siehe Tabelle 4.2). Wie bereits in Abschnitt 3.1 erläutert, konnten aus logistischen Gründen für die gesunden Probanden aus der ILSE-Studie die drei hier beschriebenen neuropsychologischen Einzeltests nicht durchgeführt werden, so dass sich die Darstellung dieser Ergebnisse auf 21 gesunde Kontrollpersonen bezieht.

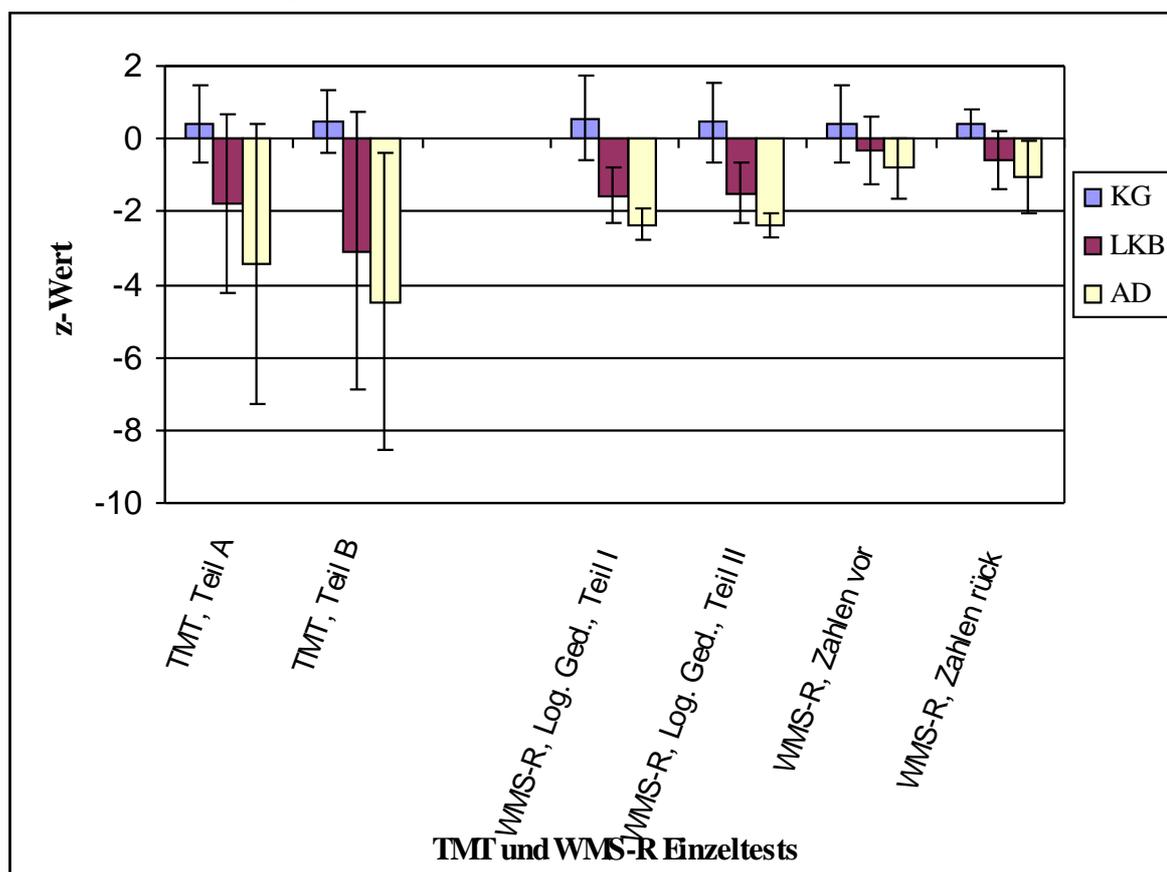
Tabelle 4.2 Ergebnisse der Untersuchung mit dem TMT, der WMS-R und dem Uhrentest (Ergebnisse mit z-transformierten Werten)

Neuropsycholog. Einzeltests	Kontrollpersonen n=21		Patienten mit LKB n=60		Patienten mit AD n=34		Statistik	Signifikanz	Post hoc
	M ^a	STD ^b	M	STD	M	STD			
TMT¹									
Teil A	0,426	1,050	-1,764	2,469	-3,436	3,816	12,775 (2,112)	0.001***	1>2>3
Teil B	0,462	0,875	-3,090	3,807	-4,668	4,090	13,617 (2,112)	0.001***	1>2>3
WMS-R²									
<i>Logisches Gedächtnis</i>									
Teil I	0,563	1,166	-1,548	0,772	-2,344	0,460	86,404 (2,112)	0.001***	1>2>3
Teil II	0,453	1,089	-1,494	0,834	-2,375	0,360	80,709 (2,112)	0.001***	1>2>3
<i>Zahlenspanne</i>									
vorwärts	0,426	1,050	-0,331	0,9142	-0,817	0,859	11,743 (2,112)	0.001***	1>2>3
rückwärts	0,418	1,049	-0,579	0,822	-1,059	1,014	16,652 (2,112)	0.001***	1>2>3
Uhrentest³	1,240	0,436	1,950	0,891	3,410	1,019	48,017 (2,112)	0.001***	1>2>3

¹ = Trail-Making-Test (TMT)² = Wechsler-Memory-Scale-revised (WMS-R)³ = Uhrentest mit Absolutwerten^a = Mittelwert (M)^b = Standardabweichung (\pm STD)^c = einfaktorielle ANOVA (df=Freiheitsgrade)^d = Duncan-Test (5 %)^f = Anzahl Probanden/Patienten

Auch bei diesen neuropsychologischen Einzeltests nehmen die Patienten mit einer LKB fast durchgängig eine Stellung zwischen den gesunden Probanden und den Patienten mit einer Alzheimer Demenz ein. Einzige Ausnahme bildet Teil B des Trail-Making-Tests, der die kognitive Komplexität erfasst. Hier zeigen die Patienten mit einer LKB (z-Wert = -3,090) eine ähnliche weit unterdurchschnittliche Leistung wie die Patienten mit einer AD (z-Wert = -4,668), wo hingegen die Kontrollpersonen mit einem z-Wert von 0,462 durchschnittliche Leistungen zeigten. Insgesamt unterschieden sich die zwei Patientengruppen signifikant von den gesunden Probanden ($F_{(2,112)} = 13,617$, $p > 0.001$). Eine grafische Darstellung der Ergebnisse bietet Abbildung 4.2.

Abbildung 4.2 Graphische Ergebnis-Darstellung der neuropsychologischen Testleistung in den Einzeltests des TMT und in der WMS-R



4.2 Ergebnisse der Faktorenberechnung

Wie bereits in Abschnitt 3.3 beschrieben, wurden auf Basis der Ergebnisse der neuropsychologischen Testperformanz (vgl. Kapitel 4.1) drei Faktoren zur Erstellung von faktoranalytischen Assoziationskarten in der vorliegenden Arbeit einbezogen.

Die Kontrollpersonen zeigten bei allen drei Faktoren Leistungen im Durchschnittsbereich, wohingegen die Patienten mit einer LKB auch hier eine Mittelstellung zwischen KG und AD einnahmen. Alle drei Substichproben unterschieden sich signifikant voneinander ($F_{(2,112)} = 18.316, p > 0.001$). Tabelle 4.3 liefert eine deskriptive Beschreibung der Ergebnisse.

Tabelle. 4.3 Ergebnisse der Faktorenberechnung auf Grundlage der neuropsychologischen Untersuchungen(z-Werte)

Stichprobe	Faktor 1	Faktor 2	Faktor 3
KG	0,24	0,578	0,2923
LKB	-1,572	-0,964	-2,4274
AD	-2,923	-3,052	-4,052

KG= Kontrollpersonen

LKB= Patienten mit einer Leichten kognitiven Beeinträchtigung

AD= Patienten mit einer Alzheimer Demenz

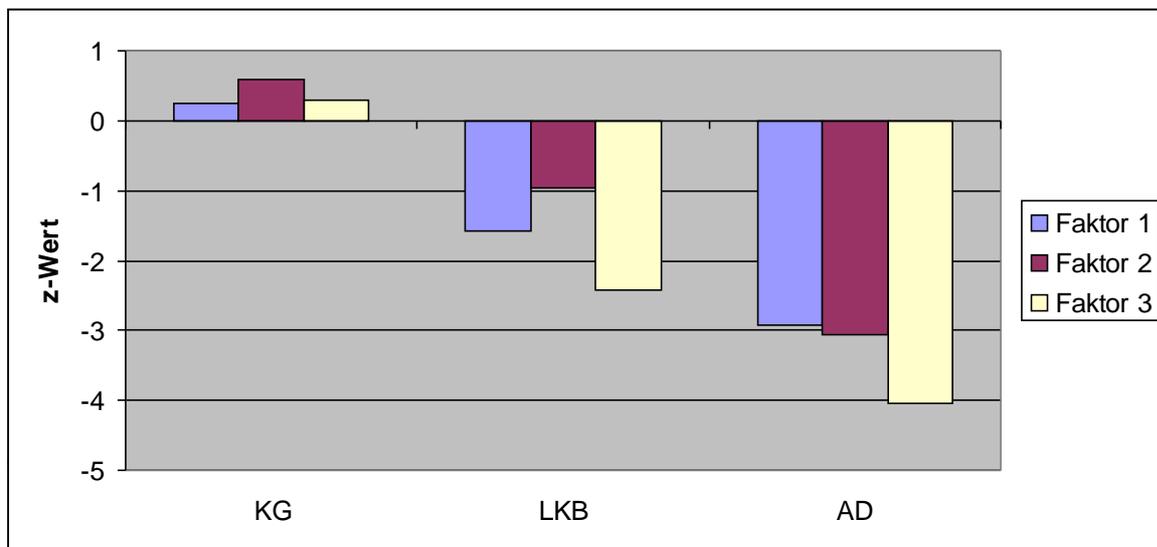
Faktor 1= Verbales, episodisches Gedächtnis

Faktor 2= Figurales Gedächtnis

Faktor 3= Kognitive Flexibilität

Erwartungsgemäß zeigten die Patienten mit einer AD bei allen drei Faktoren unterdurchschnittliche bis weit unterdurchschnittliche Leistungen. Auffallend ist wiederum, dass die Gruppe der LKB insbesondere bei den Faktoren 1 und 3 ebenfalls schon deutlich normabweichende Leistungen wie die Patienten mit einer AD zeigen. Bei den in Abschnitt 4.2 beschriebenen Ergebnissen der Neuropsychologie konnte dies nur beim TMT-B beobachtet werden. Faktor 3 wird zwar aus einem Quotienten von TMT-A und TMT-B gebildet, erklärt allerdings nicht diese deutliche Verschiebung bei der Gruppe der LKB in Richtung Testleistungen der AD im Bereich der kognitiven Flexibilität. Abbildung 4.3 liefert eine graphische Darstellung der Ergebnisse.

Abbildung 4.3 Graphische Ergebnis-Darstellung der 3-Faktorenlösung in der Stichprobe



KG= Kontrollpersonen

LKB= Patienten mit einer Leichten kognitiven Beeinträchtigung

AD= Patienten mit einer Alzheimer Demenz

Faktor 1= Verbales, episodisches Gedächtnis

Faktor 2= Figurales Gedächtnis

Faktor 3= Kognitive Flexibilität

4.3 Ergebnisse der optimierten voxelbasierten Morphometrie

In den folgenden Unterkapiteln werden in der Reihenfolge der drei Fragestellungen zunächst die strukturellen morphometrischen Ergebnisse der OVBM dargestellt und anschließend die Korrelationsergebnisse zwischen der in Kapitel 4.1 beschriebenen Testleistung und hirnmorphometrischer Veränderungen mittels Neuropsychologischer Assoziationskarten dargelegt. Aus Gründen der Übersicht sind die Ergebnisse der einzelnen Subtests nach den in Kapitel 3.6.1 beschriebenen sieben Templates unterteilt. In einem letzten Abschnitt wird der Ergebnisteil mit einer Darstellung von Assoziationskarten der faktoranalytischen Berechnungen abgeschlossen.

4.3.1 Ergebnisse der strukturellen Morphometrie

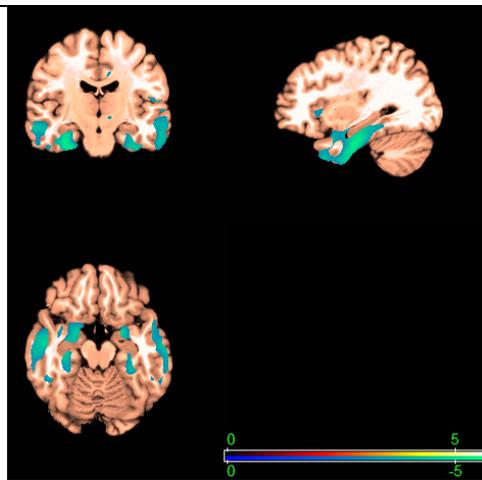
In diesem Ergebnisabschnitt werden die Resultate dreier struktureller Vergleiche dargestellt und im Anschluss kurz zusammengefasst. Neben dem Vergleich der grauen Substanzdichte werden auch die Volumendichte der weißen Substanz sequentiell vorgestellt.

Wie erwartet, zeigte die Stichprobe der Patienten mit einer AD signifikante **graue Substanz**volumenminderungen im Vergleich zu der Stichprobe der Patienten mit einer LKB. Betroffen sind vor allem Regionen des Medialen Temporallappens mit der deutlichsten Ausprägung im linken entorhinalen Cortex. Neben diesen für mnestiche Funktionen wichtigen neuronalen Strukturen unterschieden sich Patienten mit einer AD auch in Bereichen des Gyrus Cinguli und Parietallappens von der LKB-Gruppe (siehe Tabelle 4.4).

Tabelle 4.4 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte* bei den **Patienten mit Alzheimer Demenz im Vergleich zu Patienten mit einer Leichten kognitiven Beeinträchtigung**

(height threshold T 3.18, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Linker entorhinale Cortex (BA 28)	36585	5.72	-27 -14 -33
Rechter Gyrus temporalis inferior (BA 20)	27711	4.88	29 -13 -34
Rechter Gyrus Cinguli (BA 31)	347	3.99	11 -26 41
Linker Gyrus temporalis superior (BA 22)	455	3.93	-46 -58 15
Rechter Gyrus precentralis (BA 43)	807	3.85	54 -16 15
Rechter Gyrus temporalis medius (BA 19)	237	3.76	45 -60 13

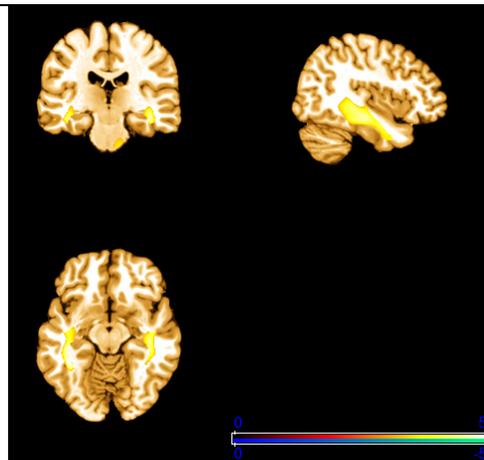


Auch im Vergleich der **weißen Substanz** unterschieden sich die Patienten mit einer AD mit einer signifikanten Volumenabnahme der grauen Substanz in Substrukturen des Medialen Temporallappens. Hier sind vor allem der rechte und linke Gyrus parahippocampalis sowie der rechte und linke Gyrus temporalis medius betroffen. Im linken Gyrus Cinguli und Gyrus frontalis inferior sind ebenfalls Substanzminderungen bei der AD-Gruppe zu beobachten. Eine detaillierte Darstellung der Ergebnisse liefert Tabelle 4.5.

Tabelle 4.5 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *weißen Substanzdichte* bei den **Patienten mit Alzheimer Demenz im Vergleich zu Patienten mit einer Leichten kognitiven Beeinträchtigung**

(height threshold T 3.18, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Rechter Parahippocampus, Gyrus temporalis medius (BA 19)	8425	5.22	40 -49 -6
Linker Parahippocampus, Gyrus temporalis medius (BA 21, BA 36)	5771	4.57	-41 25 -11
Linker Gyrus Cinguli, Gyrus frontalis inferior	1462	3.65	-22 11 23

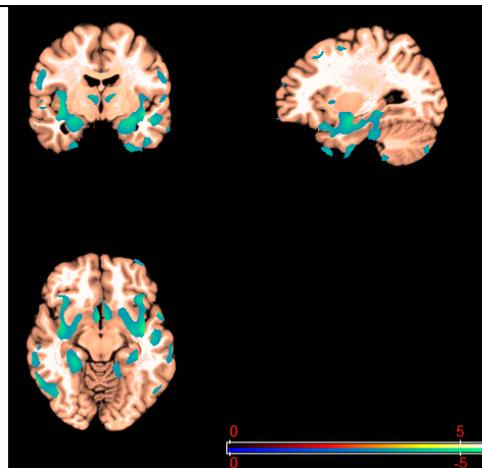


Ein ähnliches Atrophiemuster der **grauen Substanz** wurde auch beim Vergleich der Stichprobe mit den gesunden Kontrollpersonen und der LKB-Gruppe beobachtet. Patienten mit einer LKB zeigten einen signifikanten Abbau an grauer Substanz-Volumina im Bereich des Medialen Temporallappens, des superioren Temporallappens, im linken Cerebellum sowie im linken Gyrus Cinguli. Am meisten ausgeprägt zeigte sich dabei eine Minderung der Substanzdichte im Bereich des rechten Temporallappens medius und linken superioren Temporallappens.

Tabelle 4.6 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte* bei den **Patienten mit einer Leichten kognitiven Beeinträchtigung im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen**

(height threshold T 3.18, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Rechter Gyrus temporalis medius, Insula	128667 (552)	5.67	42 -7 -8
Linker Gyrus temporalis superior (BA 38)	708 (124)	5.50	-26 12 -44
Linkes Cerebellum	2037	4.59	-24 -39 -46
Linker Gyrus temporalis medius (BA 40)	372	4.29	-46 -41 42
Linker Gyrus Cinguli (BA 32)	3726	4.21	-7 16 34
Linker Gyrus temporalis medius (BA 21)	395	4.05	-66 -14 -17
Rechter Gyrus temporalis superior	248	4.05	47 18 -31



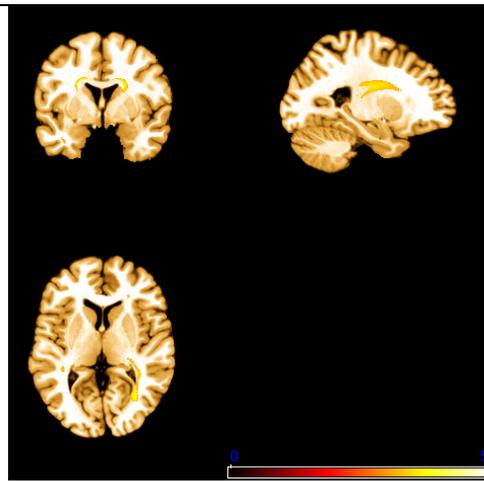
Die Ergebnisse des Vergleichs der **weißen Substanz**volumina zwischen der LKB-Gruppe und KG-Gruppe korrespondierten gut mit den eben dargestellten Resultaten des strukturellen Vergleichs der grauen Substanz.

Auffallend ist, dass Bereiche des Frontallappens sowie der Cuneus mit einem signifikanten Abbau an weißer Substanz hinzugekommen sind. Der Cuneus ist eine wichtige neuronale Struktur, die bei visuospatialen, figuralen kognitiven Prozessen eine Rolle spielt (Vgl. Tabelle 4.7).

Tabelle 4.7 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *weißen Substanzdichte* bei den **Patienten mit einer Leichten kognitiven Beeinträchtigung im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen**

(height threshold T 3.18, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Linker Cuneus (BA 19)	4054	3.85	-32 -69 10
Rechter Gyrus Cinguli	1867	3.83	21 -3 34
Rechter Gyrus temporalis medius	543	3.74	40 -9 -16
Linker Gyrus frontalis inferior	701	3.66	-26 32 2
Rechter Gyrus temporalis inferior	895	3.54	-35 -35 -8

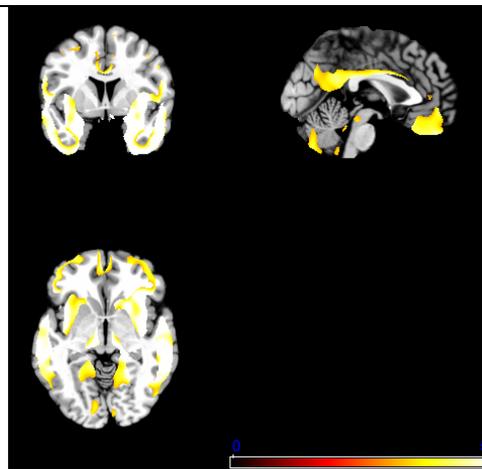


Wesentlich deutlichere Ergebnisse ergaben sich in einem strukturellen Vergleich zwischen den Patienten mit einer AD und den gesunden Kontrollpersonen. Es zeigten sich höchstsignifikante Volumenminderungen der **grauen Substanz** im linken Hippocampus, linken Gyrus fusiformis, linken inferioren Temporallappen sowie auch Teile des rechten Thalamus und rechten Frontallappens (siehe Tabelle 4.8).

Tabelle 4.8 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte* bei den **Patienten mit einer Alzheimer Demenz im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen**

(height threshold T 3.22, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Linker Hippocampus	327921 (87511)	8.46	-29 -13 -18
Linker Gyrus fusiformis/Gyrus temporalis inferior	58041 (2101)	7.74	-33 -13 -38
Rechter Thalamus	2237 (1360)	5.81	8 -16 0
Rechter Gyrus frontalis inferior	289 (277)	5.43	41 9 33
Rechter Cuneus	1346	4.55	14 -98 9
Rechter Gyrus frontalis superior	201	4.33	7 35 53

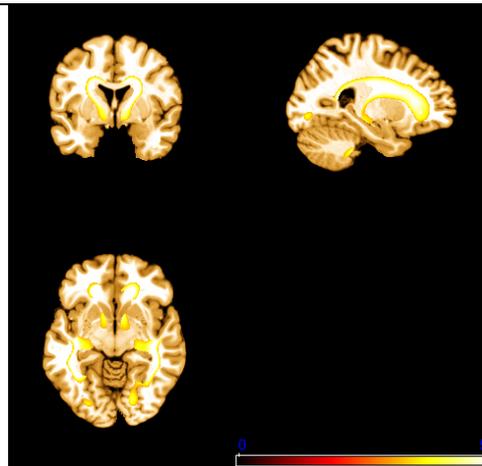


Bemerkenswerterweise lieferte der strukturelle Vergleich der **weißen Substanz** zwischen der AD-Gruppe und KG-Gruppe nicht so viele betroffene Regionen wie bei der grauen Substanz. Hier zeigte sich vor allem ein höchstsignifikanter Volumenabbau an weißer Substanz bei den Patienten mit einer AD im Bereich des Gyrus temporalis inferior und medius der rechten Hemisphäre. Als weitere betroffene Region zeigte sich eine signifikante Volumenminderung im Bereich des linken Parietallappens. Tabelle 4.9 bietet eine detaillierte Übersicht der durchgeführten Analyse.

Tabelle 4.9 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *weißen Substanzdichte* bei den **Patienten mit einer Alzheimer Demenz im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen**

(height threshold T 3.22, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Rechter Gyrus temporalis inferior/medius	91322 (31080)	7.30	40 -11 -15
Linker Gyrus postcentralis/ Lobus parietalis superior	596	4.31	-24 -43 55



Zusammenfassend ergeben die strukturellen Volumenvergleiche der grauen und weißen Substanz bei den einzelnen drei Sub-Stichproben AD, LKB und KG signifikante Substanzminderungen im Bereich des Medialen Temporallappens. Darüber hinaus sind auch Regionen des Frontal- und Parietallappens sowie des Cuneus von Volumenminderungen betroffen. Hierbei nehmen die Patienten mit einer LKB eine Mittelstellung zwischen Patienten mit einer manifesten AD und gesunden, kognitiv nicht-beeinträchtigten Kontrollpersonen ein. Der linke Hippocampus ist im Vergleich der AD-Gruppe und KG-Gruppe am deutlichsten von einer Abnahme an grauer Substanz betroffen, hingegen im Vergleich mit der LKB-Gruppe bei Patienten mit einer AD vor allem der linke entorhinale Cortex von einem Substanzabbau betroffen ist.

4.3.2 Neuropsychologische Assoziationskarten

Dieser Teil der Ergebnisdarstellung ist in sieben Abschnitte unterteilt. Zuerst werden die Resultate der Korrelationen zwischen grauer Substanzdichte und Testwerten in Form von neuropsychologischen Assoziationskarten für jeden einzelnen Subtest der Gesamtstichprobe vorgestellt. Im Anschluss daran folgen die Ergebnisdarstellungen nach dem gleichen Schema für die Analysen auf Basis der individuell erstellten Referenzgehirne für die kombinierten Stichproben LKB-AD, LKB-KG und AD-KG. Im weiteren Schritt erfolgt die Darlegung der neuropsychologischen Assoziationskarten für jede Einzelstichprobe in der Reihenfolge LKB, AD und KG.

Nach jedem der sieben Abschnitte werden die ermittelten Resultate kurz zusammengefasst.

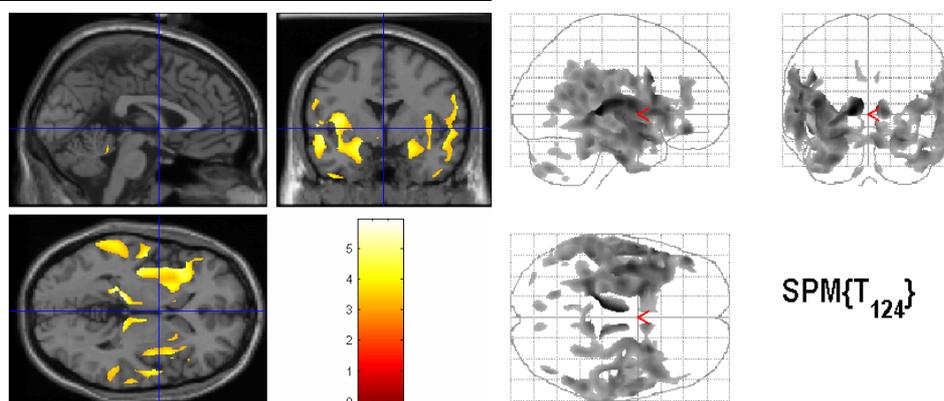
4.3.2.1 Gesamtstichprobe (Gesamt)

Wie nicht anders erwartet, lieferte die neuropsychologische Assoziationskarte in der Gesamtstichprobe eine signifikante **graue Substanzdichteminderung** in Bezug auf eine abnehmende Leistung im CERAD-Untertest **Wortflüssigkeit** (verbale Produktionsfähigkeit). Davon betroffen sind vor allem eine Abnahme der GM in Regionen der linken Hirnhemisphäre wie der Mediodorsalkern des Thalamus, die Insula, der Gyrus hippocampalis, der Gyrus frontalis inferior, der temporalis superior und dorsale posteriore Gyrus Cinguli. Im linken Thalamus konnte sogar eine höchstsignifikante graue Substanzminderung (T-Wert= 5.93) ermittelt werden. Eine ebenfalls höchstsignifikante GM-Reduktion des Thalamus zeigte sich auch in der rechten Hemisphäre, darüber hinaus im rechten Gyrus temporalis superior (T-Wert= 5.02) und rechten Gyrus temporalis medialis. Betroffen sind also überwiegend Regionen der linken Hemisphäre, die für die Sprache bei dem Großteil der Menschen eine herausragende Rolle spielt (siehe Tabelle 4.10).

Tabelle 4.10 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte (gm)* in der **Gesamtstichprobe** bei abnehmender Leistung im Untertest **CERAD Wortflüssigkeit**

(height threshold T 3.16, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Linker Mediodorsalkern des Thalamus	54631 (1515)	5.93	-12 -30 3
Linke Insula	3146	5.36	-41 -5 8
Linker Gyrus hippocampalis	469	5.11	-22 3 -17
Linker Gyrus frontalis inferior (BA 44)	217	5.08	-54 13 16
Linker Gyrus temporalis superior	908	5.07	-53 4 -7
Rechter Gyrus temporalis superior	31608 (100)	5.02	26 8 -21
Rechter Mediodorsalkern des Thalamus	1084	4.91	13 -29 3
Linker dorsal posterior Cinguli (BA 31)	415	4.06	-18 -66 6
Rechter Gyrus temporalis medialis	572	4.01	67 -24 -3

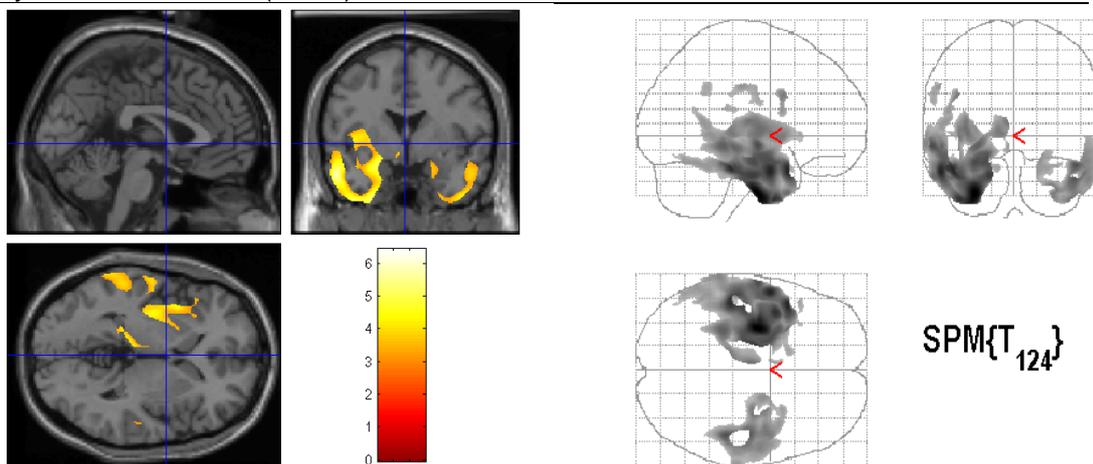


Beim zweiten CERAD-Untertest zur Untersuchung der Sprache, dem **Boston Naming Test** (Benennung), bildete sich ein ähnliches Muster wie bei der Wortflüssigkeit ab. Vor allem besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer **grauen Substanzdichteminderung** vorwiegend in der linken Hirnhemisphäre und einer abnehmenden Leistung der verbalen Produktionsfähigkeit. Dabei erwies sich auch hier die Region des linken Hippocampus und des entorhinalen Cortexes als höchstsignifikant (T-Wert= 6.42). Signifikante GM-Reduktionen betrafen auch den linken Gyrus temporalis medialis und Gyrus frontalis inferior. Rechtshemisphärisch zeigte sich der Gyrus temporalis inferior als höchstsignifikant (T-Wert= 4.99). Im Vordergrund stehen hier betroffene Regionen, die für verschiedene Gedächtnisfunktionen von wichtiger Bedeutung sind (siehe Tabelle 4.11).

Tabelle 4.11 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte* (gm) in der **Gesamtstichprobe** bei abnehmender Leistung im Untertest des CERAD **Boston Naming Test (BNT)**

(height threshold T 3.16, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

Anatomische Strukturen	cluster gröÙe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Linker Gyrus parahippocampalis/ Area entorhinalis (BA 36)	49569 (253)	6.42	-29 -10 -40
Rechter Gyrus temporalis inferior	12559 (109)	4.99	46 -32 -21
Linker Hippocampus	314	4.74	-27 -35 -6
Linker Gyrus temporalis medialis	147	4.65	-54 -27 -8
Linker Gyrus frontalis inferior (BA 44)	363	4.30	-42 9 29

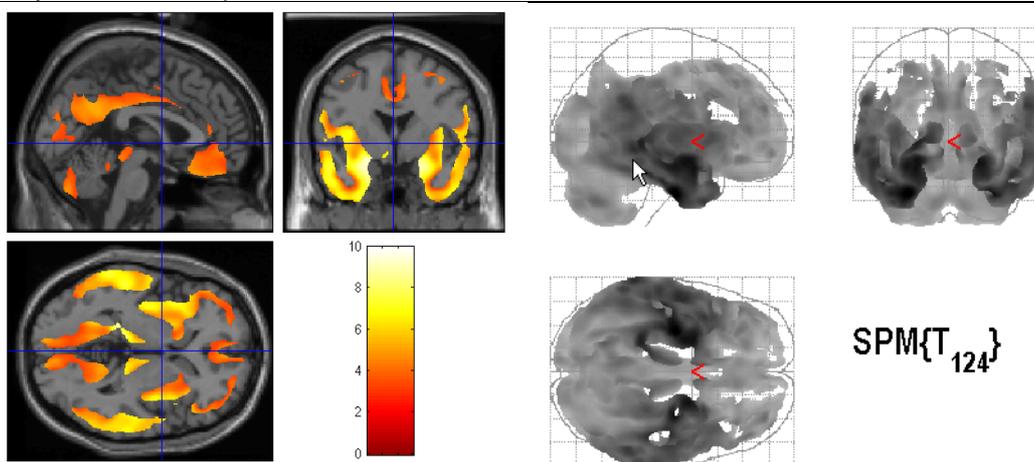


Bei der Betrachtung der neuropsychologischen Assoziationskarte aus der Gesamtstichprobe für das Demenzscreeningverfahren **Mini-Mental-State-Examination (MMSE)** fiel vor allem eine hohe Anzahl von betroffenen Regionen mit einer signifikanten **grauen Substanzdichteminderung** auf. Hier zeigte sich ebenfalls eine höchstsignifikante GM-Volumenminderung für die Region des linken Gyrus hippocampalis sowie entorhinalen Cortexes (T-Wert= 9.93) und, wie schon bei der Wortflüssigkeit zu beobachten, auch der rechte Mediosalkern des Thalamus (T-Wert= 6.71). In dieser neuronalen Struktur befinden sich Afferenzen aus dem Hippocampus, dem Bulbus Olfactorius, der Amygdala und der Basalganglien. Efferenzen dieses Thalamuskernes führen in den Präfrontalcortex und in den Gyrus Cinguli. Die Thalamuskern nehmen im Diencephalon mitunter eine koordinative „Relaisfunktion“ zum Neocortex ein und sind daher eine wichtige Schaltstelle zwischen beispielsweise Gedächtnisprozessen und höheren kognitiven Funktionen wie Sprache.

Tabelle 4.12 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte (gm)* in der **Gesamtstichprobe** bei abnehmender Leistung im Untertest des CERAD **Mini Mental State Examination (MMSE)**

(height threshold T 3.16, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Linker Gyrus hippocampalis/ linker enthorinaler Cortex	422589 (214687)	9.93	-29 -12 -36
Rechter Mediodorsalkern des Thalamus	3119 (1957)	6.71	16 -30 2
Rechter Gyrus frontalis medius	191	6.41	44 18 32
Linkes Cerebellum	4208	6.27	-46 -67 -43
Rechtes Cerebellum	5487	6.25	46 -68 -42
Linker Gyrus frontalis medius (BA 11)	813	5.79	-30 34 -12
Linker Gyrus frontalis medius (BA 6)	212	5.21	-43 3 50
Rechter Gyrus frontalis superior	432	4.36	10 55 34

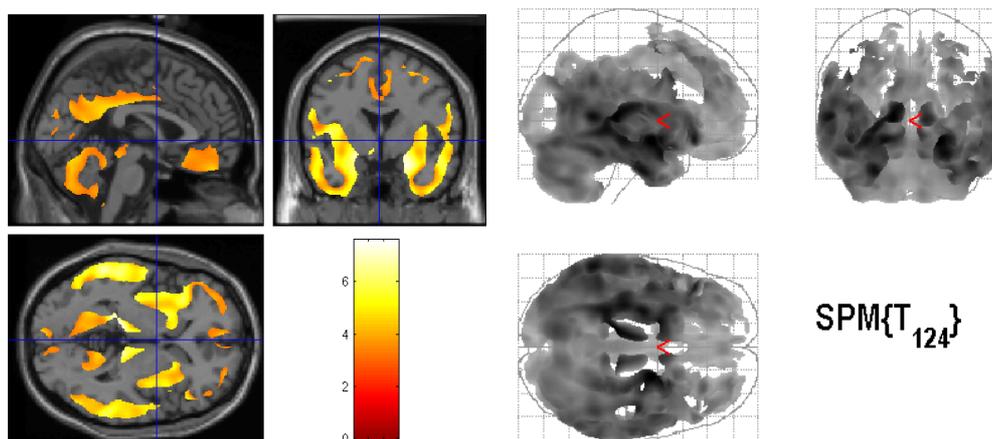


In der Gesamtstichprobe zeigte sich ein höchstsignifikanter Zusammenhang zwischen einer **grauen Substanzvolumenminderung** und dem CERAD-Untertest **Wortliste unmittelbar** überwiegend im rechten Hippocampus und Gyrus parahippocampalis (T-Wert= 7.59), im rechten vorderen Thalamuskern (T-Wert= 6.62) und rechten Gyrus frontalis inferior (T-Wert= 5.23). Darüber hinaus waren abnehmende Leistungen im unmittelbaren Abruf von zuvor dargelegten zehn Wörtern mit einer GM-Reduktion im linken Cerebellum, linken Precuneus, rechten Gyrus Cinguli und Bereichen des linken sowie rechten Gyrus frontalis assoziiert. Die neuronale Struktur Precuneus wird mittlerweile auch als Teil des Limbischen Systems angesehen trotz Lokalisation zwischen Parietal- und Oczipitallappen (siehe Tabelle 4.13). Der Precuneus nimmt eine wichtige neuronale Funktion bei der Enkodierung und den Abruf von räumlichen Vorstellungsinhalten ein.

Tabelle 4.13 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte (gm)* in der **Gesamtstichprobe** bei abnehmender Leistung im Untertest des CERAD **Wortliste unmittelbar**

(height threshold $T \ 3.16$, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Rechter Hippocampus/Gyrus parahippocampalis	414289 (197794)	7.59	21 -5 -14
Rechter vorderer Thalamuskern	2996 (1769)	6.62	11 -28 2
Linker Gyrus frontalis medialis (BA 6)	4194	5.67	-45 35 20
Linker Precuneus (BA 7)	985	5.50	-10 -70 26
Rechter Gyrus frontalis inferior	191 (169)	5.23	46 8 36
Linkes Cerebellum	168	5.14	-25 -39 -47
Rechter posterior Gyrus Cinguli	1468	4.69	5 -48 28

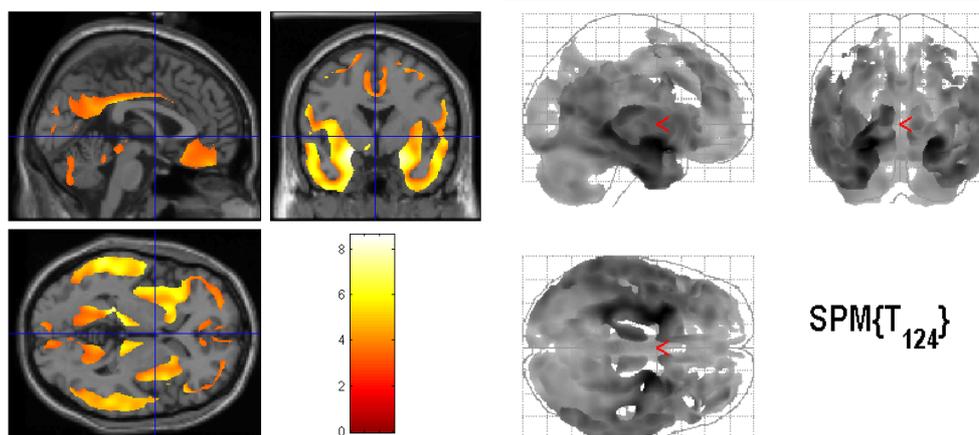


Beim CERAD-Untertest zum Abruf von vorher gelernten Wörtern, **Wortliste verzögert**, zeigte sich eine höchstsignifikante Assoziation zwischen abnehmenden Leistungen und einer Abnahme an **grauer Substanzdichte** im Gyrus hippocampalis und Gyrus entorhinalis in der linken (T-Wert= 8.62) und rechten (T-Wert= 6.25) Hirnhemisphäre. Diese Strukturen des Diencephalon nehmen bei Gedächtnis- und Orientierungsprozessen eine herausragende Rolle ein. Darüber hinaus zeigte sich ebenfalls eine höchstsignifikante GM-Reduktion im rechten Pulvinar (T-Wert= 7.78) und rechten Gyrus frontalis medius (T-Wert= 7.24). Aus Tabelle 4.14 ist eine detaillierte Ergebnisübersicht zu entnehmen.

Tabelle 4.14 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte (gm)* in der **Gesamtstichprobe** bei abnehmender Leistung im Untertest des CERAD **Wortliste verzögert**

(height threshold T 3.16, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

Anatomische Strukturen	cluster gröÙe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Linker Gyrus hippocampalis/Gyrus enthorinalis (BA 28/BA 34)	390787 (100362)	8.62	-21 1 -15
Rechter Pulvinar	2786 (1580)	7.78	13 -28 -2
Rechter Gyrus frontalis medius	191 (183)	7.24	41 11 35
Rechter Gyrus hippocampalis/Gyrus enthorinalis	67074 (219)	6.25	22 -4 -14
Linker Gyrus frontalis medius (BA 46)	6295	6.24	-45 35 20
Linker ventral anterior Cingulate (BA 24)	621	6.17	35 52 22



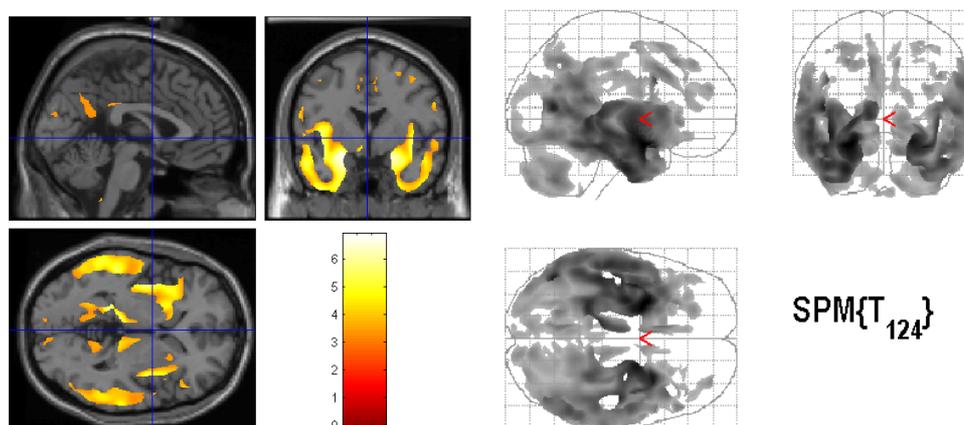
Ein ähnliches Muster lieferte die Korrelation zwischen der **grauen Substanzdichte** und dem CERAD-Untertest **Wortliste Behaltensrate** der erlernten und verzögert abgerufenen Wörter (Savings).

Auch hier ging eine abnehmende Leistung mit einer höchstsignifikanten GM-Minderung in der Region des linken Gyrus hippocampalis und enthorinalen Cortexes (T-Wert= 6.90) sowie des rechten Gyrus hippocampalis (T-Wert= 6.37) einher. Darüberhinaus waren Teile des rechten und linken Gyrus frontalis, der rechte Pulvinar, der linke Gyrus Cinguli sowie der linke Gyrus temporalis superior (siehe Tabelle 4.15) mit einer signifikanten Abnahme an grauer Substanzdichte assoziiert.

Tabelle 4.15 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte (gm)* in der **Gesamtstichprobe** bei abnehmender Leistung im Untertest des CERAD **Wortliste Behaltensrate (Savings)**

(height threshold T 3.16, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Linker Gyrus hippocampalis/Gyrus enthorinalis (BA 28/BA 34)	115416 (38709)	6.90	-26 5 -19
Rechter Gyrus hippocampalis	11998 (8117)	6.37	21 -2 -17
Linker dorsal anterior Gyrus Cinguli (BA 32)	1405	4.74	-9 15 37
Linker Gyrus frontalis medius (BA 8)	2281	4.44	-27 26 43
Rechter Pulvinar	1344	4.30	13 -29 -1
Rechter Gyrus frontalis medius	191	4.30	44 18 32
Linker Gyrus temporalis superior (BA 6)	153	4.25	-29 -7 54

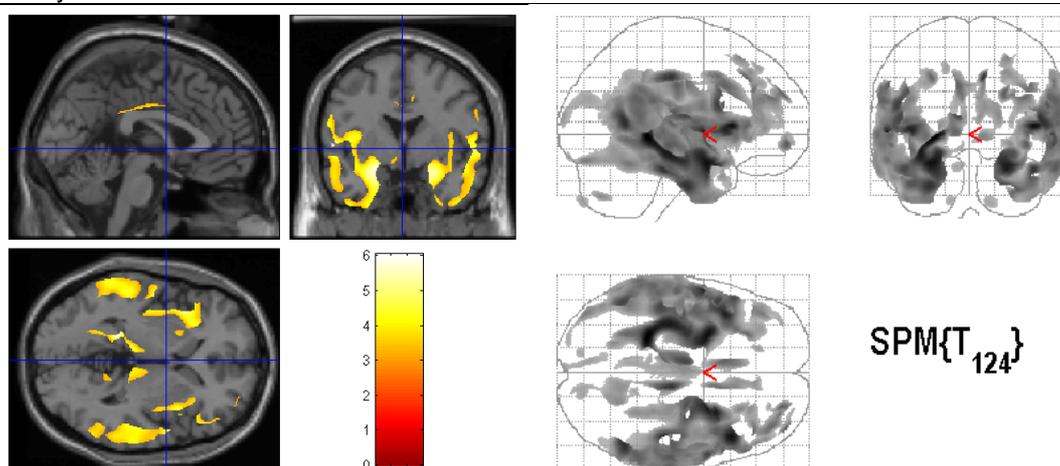


Die Analyse des Zusammenhangs zwischen **grauer Substanzdichte** und Diskriminationsfähigkeit von neuen und alten (schon gelernten) Wörtern wurde mittels des CERAD-Untertests **Diskriminationsrate** durchgeführt. Es fand sich eine höchstsignifikante Korrelation zwischen abnehmenden Leistungen in diesem Unterscheidungstest und einer GM-Reduktion im linken Hippocampus (T-Wert= 6.03) und rechten Gyrus frontalis inferior (T-Wert= 5.69). Im Gyrus frontalis inferior befinden sich viele Afferenzen aus zum Beispiel dem Wernicke-Sprachzentrum und Gyrus angularis sowie Efferenzen zur Insula. Signifikant zeigten sich auch weitere Regionen des rechten wie linken Gyrus frontalis (siehe Tabelle 4.16).

Tabelle 4.16 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte (gm)* in der **Gesamtstichprobe** bei abnehmender Leistung im Untertest des CERAD **Wortliste Diskriminationsfähigkeit (-rate)**

(height threshold T 3.16, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Linker Hippocampus	73084 (7001)	6.03	-24 38 -1
Rechter Gyrus frontalis inferior	55311 (937)	5.69	45 19 7
Linker Gyrus temporalis superior (BA 38)	1232	5.47	-56 0 2
Rechter ventral posterior Gyrus Cinguli	6997	5.28	10 -23 40
Rechter Gyrus frontalis medius	424	4.58	39 57 -6
Linker Gyrus frontalis medius (BA 9)	3080	4.48	-26 29 39
Rechter Gyrus frontalis medialis	1095	4.44	10 10 40

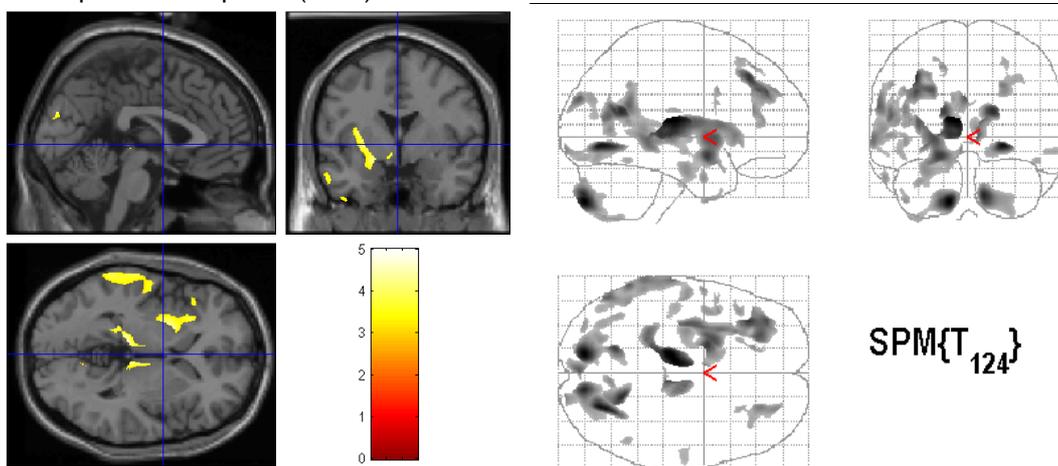


Die Berechnung der neuropsychologischen Assoziationskarte zur Analyse des Zusammenhangs zwischen **konstruktiver Praxie** und der **grauen Substanzdichte** ergab in der Gesamtstichprobe höchstsignifikante Ergebnisse für Teile des linken Thalamus (T-Wert= 5.00), des linken Cerebellums (T-Wert= 4.94) und rechten Gyrus fusiformis (T-Wert= 4.84). Weiterhin bestand eine Korrelation zwischen abnehmenden Leistungen im CERAD-Untertest konstruktive Praxie und GM-Substanzabnahme im rechten Cerebellum und Precuneus sowie Teilen des linken Parietal- und Frontallappens (siehe Tabelle 4.17).

Tabelle 4.17 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte* (gm) in der **Gesamtstichprobe** bei abnehmender Leistung im Untertest des CERAD **Konstruktive Praxie unmittelbar**

(height threshold T 3.16, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Linker Nucleus lateralis dorsalis des Thalamus	2502 (742)	5.00	-11 -22 12
Linkes Cerebellum	3459 (381)	4.94	-13 -82 -45
Rechter Gyrus fusiformis	2018 (151)	4.84	24 -71 -5
Rechter Cerebellum	3737	4.58	17 -57 19
Rechter Precuneus	1387	4.51	36 31 41
Linker Gyrus frontalis medius (BA 9)	2627	4.46	-20 3 -13
Linker Gyrus Parahippocampalis (BA 34)	7332	4.38	-56 0 2
Linker Lobus parietalis superior (BA 7)	902	4.33	-17 -61 18

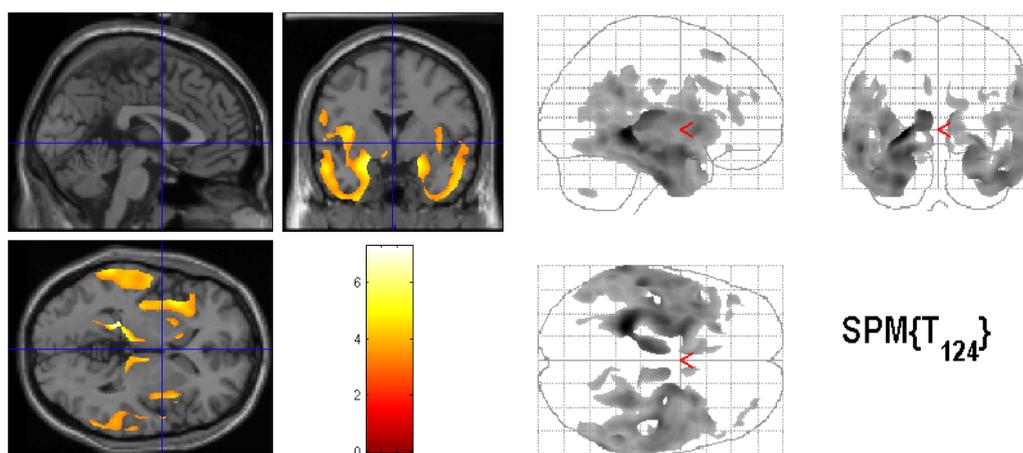


Beim CERAD-Untertest zum Abruf von vorher gezeichneten geometrischen Figuren, **Konstruktive Praxie verzögert** (figurales Gedächtnis), zeigte sich eine höchstsignifikante Assoziation zwischen abnehmenden Leistungen und einer Abnahme an **grauer Substanzdichte** im linken Hippocampus (T-Wert= 7.30) und linken Gyrus fusiformis (T-Wert= 5.61). Der Gyrus fusiformis nimmt neben neuronalen Prozessen zur Farb- und Objektwahrnehmung auch eine wichtige Rolle bei der Wiedererkennung von Wörtern und Namen ein. Darüber hinaus zeigte sich eine signifikante GM-Reduktion im rechten Thalamus, rechten Precuneus und Teilen des linken Gyrus frontalis (siehe Tabelle 4.18).

Tabelle 4.18 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte (gm)* in der **Gesamtstichprobe** bei abnehmender Leistung im Untertest des CERAD **Konstruktive Praxis verzögert (Abruf)**

(height threshold T 3.16, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Linker Hippocampus	69776 (9721)	7.30	-24 -38 -2
Rechter Gyrus fusiformis	43807 (3320)	5.61	45 -15 -31
Rechter Medialdorsalkern des Thalamus	1356	4.73	8 -12 10
Linker Gyrus frontalis superior (BA 8)	478	4.50	-23 26 54
Rechter Precuneus	612	4.17	44 34 20
Linker Gyrus frontalis medius (BA 9)	523	4.13	-52 -19 15

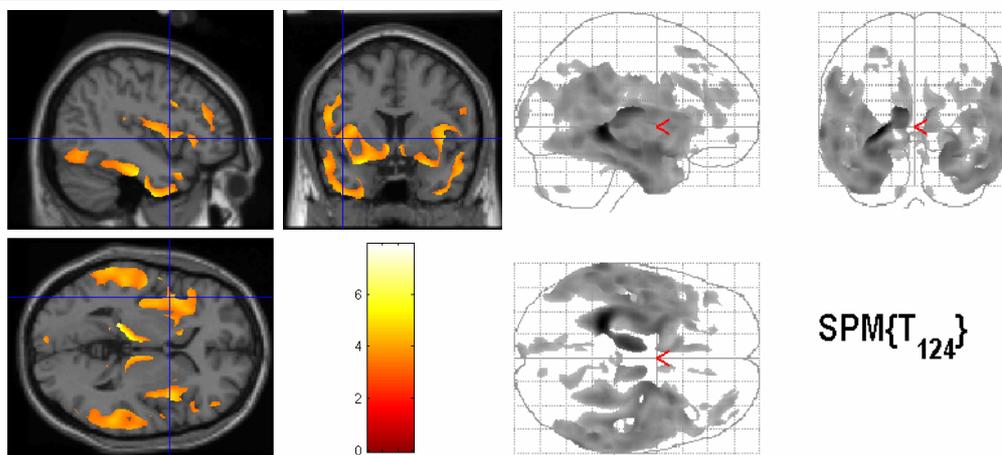


Die in der Gesamtstichprobe durchgeführte Korrelationsberechnung zwischen der **grauen Substanzdichte** und dem CERAD-Untertest **Konstruktive Praxis Behaltensrate** ergab für den linken Hippocampus (T-Wert= 7.93) und die rechte Amygdala (T-Wert= 5.32) eine höchstsignifikante Assoziation zwischen abnehmenden Leistungen und abnehmende GM-Dichte. Des weiteren zeigten Teile des Thalamus und Gyrus frontalis der rechten Hemisphäre eine signifikante Abnahme der GM sowie Teile des linken Gyrus frontalis medius und linken Cuneus (siehe Tabelle 4.19). Die neuronale Struktur Cuneus im Occipitallappen ist Bestandteil des Sehentrums und besitzt überwiegend eine Funktion bei der Verarbeitung von basalen, optischen Informationen.

Tabelle 4.19 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte (gm)* in der **Gesamtstichprobe** bei abnehmender Leistung im Untertest des CERAD **Konstruktive Praxis Behaltensrate (Savings)**

(height threshold T 3.16, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Linker Hippocampus	80989 (10155)	7.93	-24 -38 -1
Rechte Amygdala	58574 (2125)	5.32	20 -4 -16
Rechter vordere Thalamus	1762	5.16	9 -12 11
Linker Gyrus frontalis medius (BA 6)	604	4.43	-24 23 55
Linker Gyrus frontalis medius (BA 46)	791	4.27	-44 34 20
Linker Cuneus	1972	4.25	-9 -81 33
Rechter Gyrus frontalis medius	1570	4.18	31 53 24

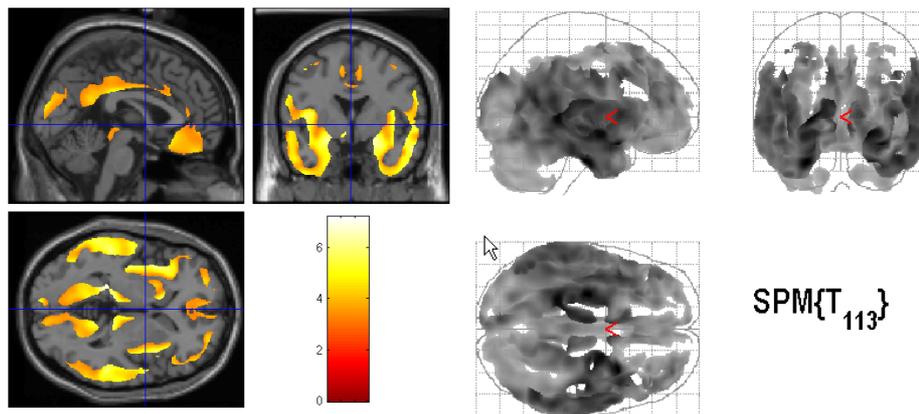


Die Korrelation des WMS-R-Untertests **Logisches Gedächtnis I** mit der **grauen Substanzdichte** zeigte eine höchstsignifikante Assoziation zwischen reduzierter GM-Dichte und abnehmenden Leistungen beim unmittelbaren Reproduzieren der zwei Geschichten des WMS-R-Untertests im linken Gyrus entorhinalis und rechten Pulvinar. Ebenfalls zeigten Teile des linken und rechten Frontallappens und rechten Temporallappens eine deutliche Abnahme der grauen Substanzdichte (siehe Tabelle 4.20).

Tabelle 4.20 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte (gm)* in der **Gesamtstichprobe** bei abnehmender Leistung im Untertest des WMS-R **Logisches Gedächtnis I (unmittelbar)**

(height threshold $T \geq 3.16$, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Linker Gyrus entorhinalis (BA 28)	331861 (63635)	7.20	-27 -14 -35
Rechter Gyrus temporalis superior	46708	7.18	33 10 -21
Rechter Gyrus frontalis medius	191	5.89	43 15 35
Rechter Pulvinar	2399 (1040)	5.88	15 -30 2
Linker Gyrus frontalis medius	229	5.09	-40 -1 51

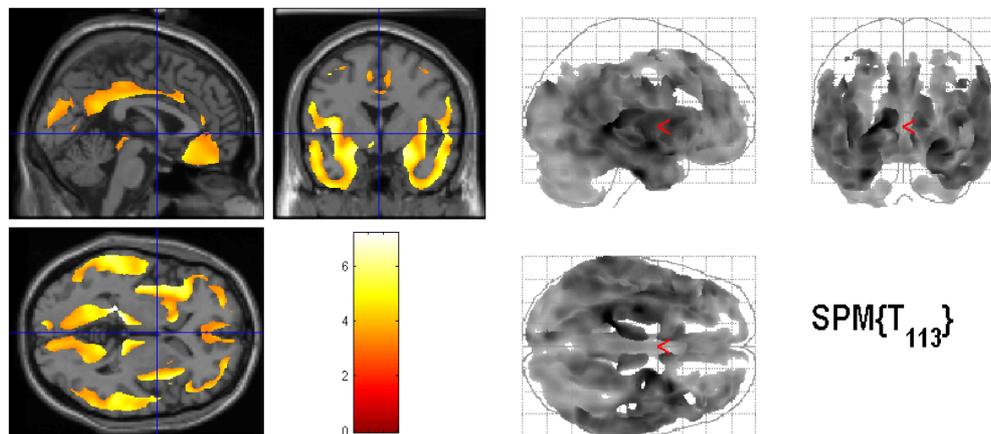


Die Ergebnisse zum Abruf der WMS-R-Geschichten, **Logisches Gedächtnis II**, zeigten ein ähnliches Muster wie bei der unmittelbaren Reproduktion. In der Gesamtstichprobe wurde eine höchstsignifikante Korrelation zwischen einer abnehmenden Leistung im Logischen Gedächtnis II und der **grauen Substanzdichte** ermittelt. Dabei war im linken Hippocampus mit einem T-Wert von 7.18 eine sehr deutliche Abnahme der GM-Dichte zu beobachten. Weitere signifikante Abnahmen der GM-Dichte betrafen in der rechten Hirnhemisphäre den Pulvinar, die Amygdala und den Gyrus frontalis medius (siehe Tabelle 4.21).

Tabelle 4.21 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte* (*gm*) in der **Gesamtstichprobe** bei abnehmender Leistung im Untertest des **WMS-R Logisches Gedächtnis II (Abruf)**

(height threshold $T \ 3.16$, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Linker Hippocampus	349897 (64632)	7.18	-21 -37 0
Rechte Amygdala	49358	6.99	21 -5 -13
Rechter Pulvinar	2406	6.06	13 -29 3
Rechter Gyrus frontalis medius	191	5.86	44 17 32
Linker Gyrus frontalis medius (BA 9)	2961	5.76	-41 34 23

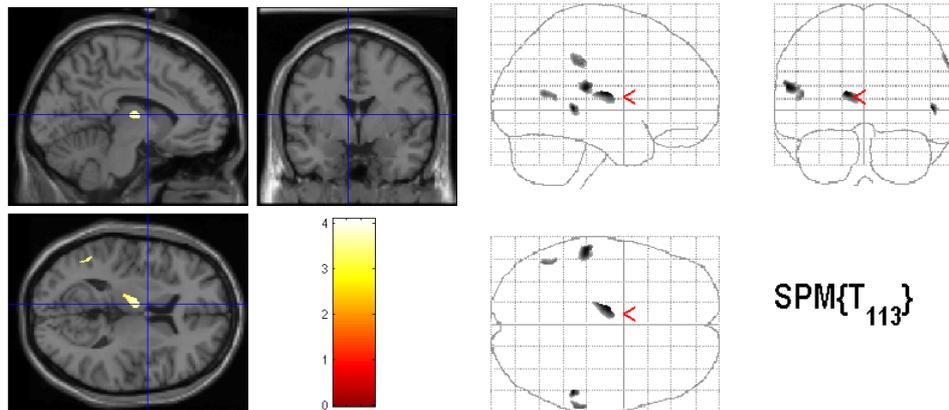


Die in der Gesamtstichprobe durchgeführte Korrelationsberechnung zwischen der **grauen Substanzdichte** und dem WMS-R-Untertest **Zahlenspanne vorwärts** ergab keine höchstsignifikanten Zusammenhänge. Es zeigten sich im Vergleich zu den bisher sehr ausgeprägten Assoziationen zwischen abnehmenden Testleistungen und einer damit verbundenen Abnahme der GM-Dichte lediglich leichte Reduktionen der grauen Substanzdichte im linken vorderen Thalamus, linken Gyrus temporalis superior und rechten Gyrus temporalis superior (siehe Tabelle 4.22)

Tabelle 4.22 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte (gm)* in der **Gesamtstichprobe** bei abnehmender Leistung im Untertest des **WMS-R Zahlenspanne vorwärts**

(height threshold $T \ 3.16$, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Linker vorderer Thalamuskern	589	4.09	-14 -14 14
Rechter Gyrus temporalis medius	127	4.07	52 -38 1
Linker Gyrus temporalis superior (BA 22)	435	4.02	-57 -29 18

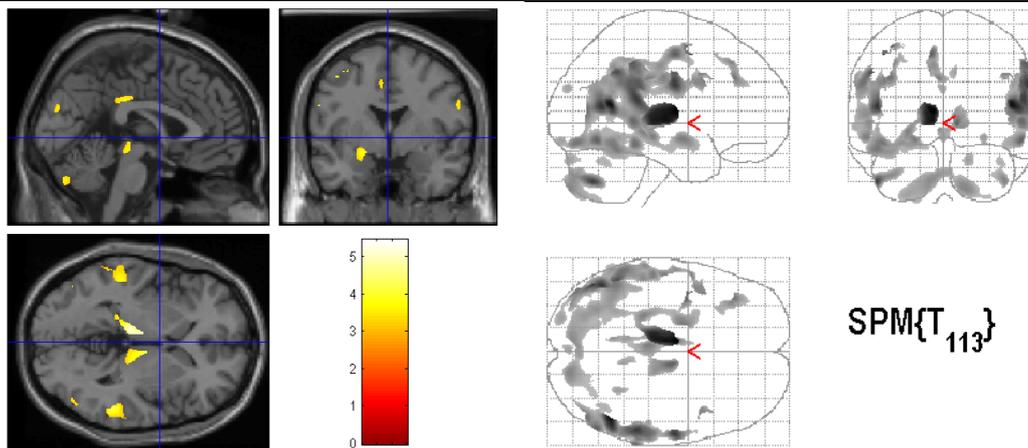


Ein deutlich anderes Bild zeigten die Ergebnisse der neuropsychologischen Assoziationskarte zwischen dem WMS-R-Untertest **Zahlenspanne rückwärts** und der **grauen Substanzdichte** für die Gesamtstichprobe. Bei dieser mnestisch wesentlich anspruchsvolleren Aufgabe stand eine abnehmende Leistung in Zusammenhang mit einer Reduktion der GM-Dichte im linken vorderen Thalamus (T-Wert= 5.44), im rechten Gyrus temporalis medius (T-Wert= 5.24) und im linken Gyrus temporalis medius (T-Wert= 4.74). Tabelle 4.23 bietet eine detaillierte Darstellung der Ergebnisse.

Tabelle 4.23 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte (gm)* in der **Gesamtstichprobe** bei abnehmender Leistung im Untertest des WMS-R **Zahlenspanne rückwärts**

(height threshold T 3.16, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Linker vorderer Thalamuskern	11721 (2041)	5.44	-8 -7 9
Rechter Gyrus temporalis medius	13880 (294)	5.24	48 -56 14
Linker Gyrus temporalis medius (BA 21)	9284 (116)	4.74	-47 -62 12
Linker Gyrus frontalis medius (BA 6)	102	4.41	-43 3 50
Rechter Gyrus temporalis superior	151	4.67	57 -36 17

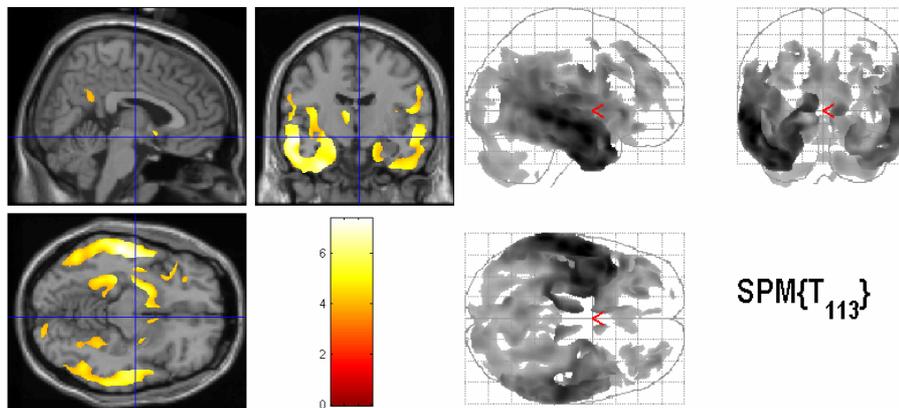


In der Untersuchung zum Zusammenhang zwischen dem **Uhrentest** und der **grauen Substanzdichte** in der Gesamtstichprobe zeigte sich wieder ein deutlicheres Muster. Die Analyse ergab höchstsignifikante Resultate im linken Gyrus temporalis medius (T-Wert= 6.64), im rechten Gyrus frontalis medius (T-Wert= 6.61) und im rechten Gyrus temporalis medius (T-Wert= 6.60). Ebenfalls signifikante Ergebnisse für eine Assoziation zwischen abnehmender Leistung im Uhrentest und GM-Dichte betrafen weitere Regionen der linken und rechten Hirnhemisphäre (siehe Tabelle 4.24).

Tabelle 4.24 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte* (*gm*) in der **Gesamtstichprobe** bei abnehmender Leistung im **Uhrentest**

(height threshold $T \ 3.16$, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Linker Gyrus temporalis medius (BA 21)	387501 (62114)	6.64	-52 -9 -13
Rechter Gyrus frontalis medius	191 (146)	6.61	44 17 32
Rechter Gyrus temporalis medius	46213 (27494)	6.60	57 -22 -1
Rechter Gyrus supramarginalis	343	5.52	58 -44 26
Rechter Gyrus parahippocampalis	2862	4.73	27 -15 -29
Linker Gyrus enthorinalis (BA 28)	242	4.37	-19 5 -29
Linker Gyrus temporalis inferior (BA 20)	286	4.55	-34 2 -41

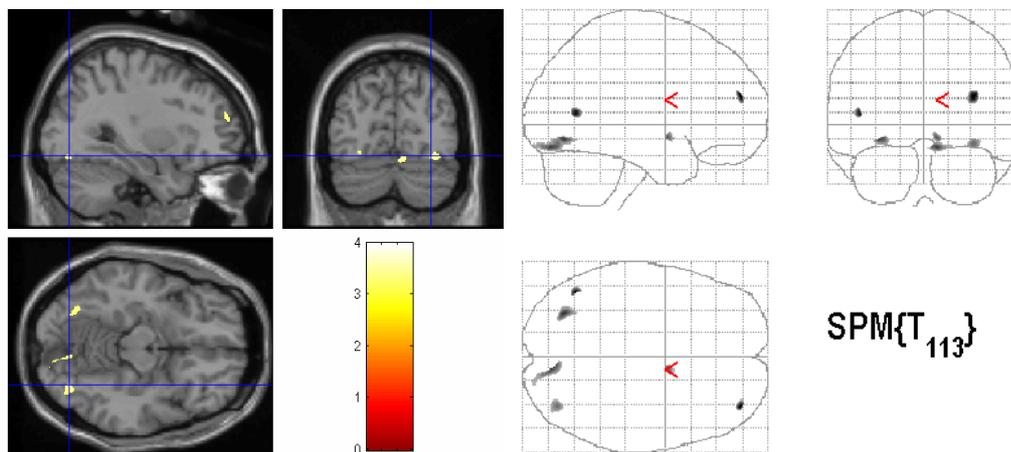


Ein ganz anderes Muster lieferte hingegen die neuropsychologische Assoziationskarte zum Zusammenhang zwischen **TMT-A** (Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit) und **grauer Substanzdichte**. Hier zeigten lediglich kleinere Regionen, wie zum Beispiel des rechten Gyrus frontalis medius und des linken Gyrus fusiformis, eine signifikante Korrelation zwischen abnehmender Leistung im TMT-A und GM-Dichte (siehe Tabelle 4.25).

Tabelle 4.25 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte (gm)* in der **Gesamtstichprobe** bei abnehmender Leistung im Untertest des **TMT Teil A (Zahlenverbindungstest)**

(height threshold $T \ 3.16$, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Rechter Gyrus frontalis medius	151	3.97	36 53 21
Linker Gyrus fusiformis (BA 37)/ Area occipitotemporal	129	3.90	-45 63 8
Linke Area peristriata	277	3.73	-31 -71 -10
Linker Gyrus postcentralis	116	3.56	-59 -18 34

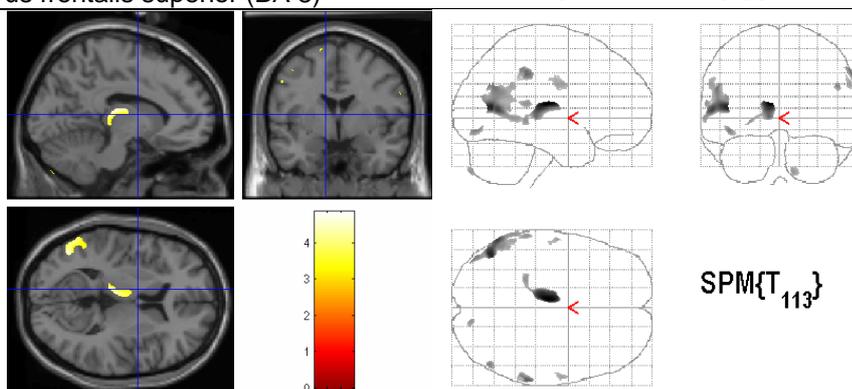


Überraschenderweise zeigten sich auch beim korrelativen Vergleich zwischen Leistungen im **TMT-B** (Kognitive Flexibilität) und **grauer Substanzdichte** nur sehr geringe Assoziationen. Bei diesem kognitiv anspruchsvolleren Test ergaben lediglich kleinere Regionen, wie zum Beispiel im linken Thalamus, einen signifikanten Zusammenhang zwischen abnehmender Testleistung und GM-Dichte (siehe Tabelle 4.26).

Tabelle 4.26 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte* (*gm*) in der **Gesamtstichprobe** bei abnehmender Leistung im Untertest des **TMT Teil B (Buchstaben-Zahlenverbindungstest)**

(height threshold $T \ 3.16$, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Linker Nucleus lateralis posterior des Thalamus	193	4.84	-7 -17 13
Linke Area peristriata (BA 19)	112	4.51	-45 -67 10
Rechter Lobus parietalis inferior	131	3.98	63 -36 39
Linker Gyrus frontalis superior (BA 8)	101	3.88	-22 28 55



Zusammenfassend ergaben die neuropsychologischen Assoziationskarten für die Gesamtstichprobe überwiegend signifikante bis höchstsignifikante Zusammenhänge zwischen abnehmenden Testleistungen in den Subtests und einer Abnahme der grauen Substanzdichte. Bei den zwei sprachlichen Subtests der CERAD zeigten sich vor allem in der linken Hirnhemisphäre deutlichere Reduktionen von grauer Substanzdichte. Bis auf den Untertest Konstruktive Praxie unmittelbar waren in jedem anderen CERAD-Test der Hippocampus, Gyrus hippocampalis, teilweise auch der Gyrus entorhinalis und Gyrus parahippocampalis signifikante Regionen. Ebenfalls häufig betroffene Regionen waren Teile des Thalamus, des Gyrus temporalis, des Gyrus frontalis, des Precuneus und teilweise auch des Cerebellums. In den weiteren Tests zeigten sich wenige ausgeprägte Korrelationen. Ausnahmen bildeten der Uhrentest und der WMS-R Zahlenspanne rückwärts. Im Kontrast hierzu standen vor allem die Resultate des TMT A und B, bei denen vergleichsweise sehr geringe Assoziationen für die Gesamtstichprobe gefunden wurden.

4.3.2.2 Patienten mit LKB und Patienten mit AD (LKB-AD)

In den nun folgenden drei Abschnitten erfolgt bedingt durch die OVBM, quasi eine separate Analyse und Darlegung von neuropsychologischen Assoziationskarten für die gleiche Testperformanz wie bereits in Abschnitt 4.3.2.1 präsentiert wurden.

Der entscheidende Unterschied besteht allerdings darin, dass die drei Stichproben aus der Gesamtstichprobe zu drei Gruppen á zwei Referenzgehirnen zusammengestellt und neue Analysen zu Zusammenhängen berechnet wurden. Mit diesem Vorgehen soll die Vermischung von pathologischen und physiologischen altersbedingten Prozessen schrittweise heraus partialisiert und separat betrachtet werden.

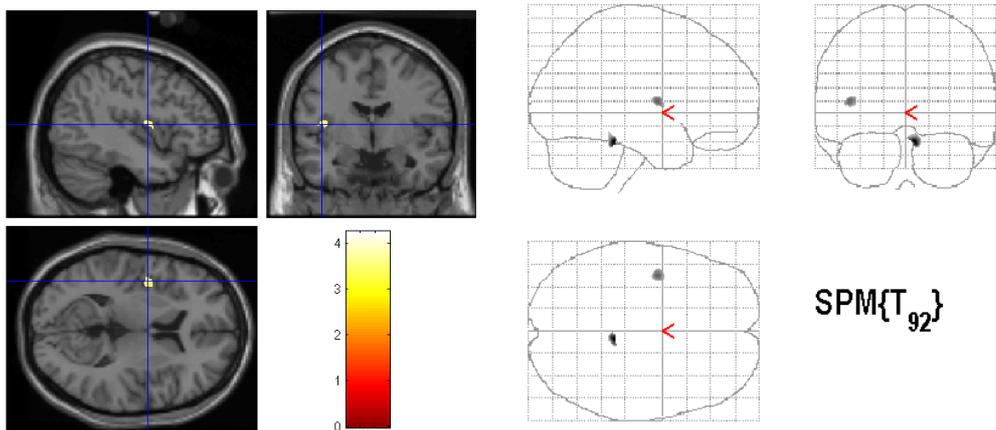
Im ersten dieser drei Abschnitte werden im gleichen Schema wie in Abschnitt 4.3.2.1 die ermittelten neuropsychologischen Assoziationskarten der Sub-Gruppe mit Patienten (LKB-AD) dargestellt.

Bei erster Betrachtung der Analyse zum Zusammenhang zwischen den Ergebnissen des CERAD-Untertest **Wortflüssigkeit** (verbale Produktionsfähigkeit) und der **grauen Substanzdichte** bei der Stichprobe LKB-AD fiel im Unterschied zu der neuropsychologischen Assoziationskarte der Gesamtstichprobe auf, dass deutlich weniger Regionen eine signifikante Korrelation aufzeigen. Lediglich der rechte Thalamus und die linke Insula zeigten eine leichte Assoziation zwischen abnehmender Leistung in der Wortflüssigkeit und einer abnehmenden GM-Dichte (siehe Tabelle 4.27).

Tabelle 4.27 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen leichten, signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte (gm)* bei den Patienten mit einer beginnenden Alzheimer Demenz im Vergleich zu den Patienten mit einer Leichten kognitiven Beeinträchtigung in der **Stichprobe LKB-AD** bei abnehmender Leistung im Untertest CERAD **Wortflüssigkeit**

(height threshold T 3.18, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Rechter Thalamus	213	4.25	7 -36 -22
Linke Insula	247	3.68	-42 -4 9

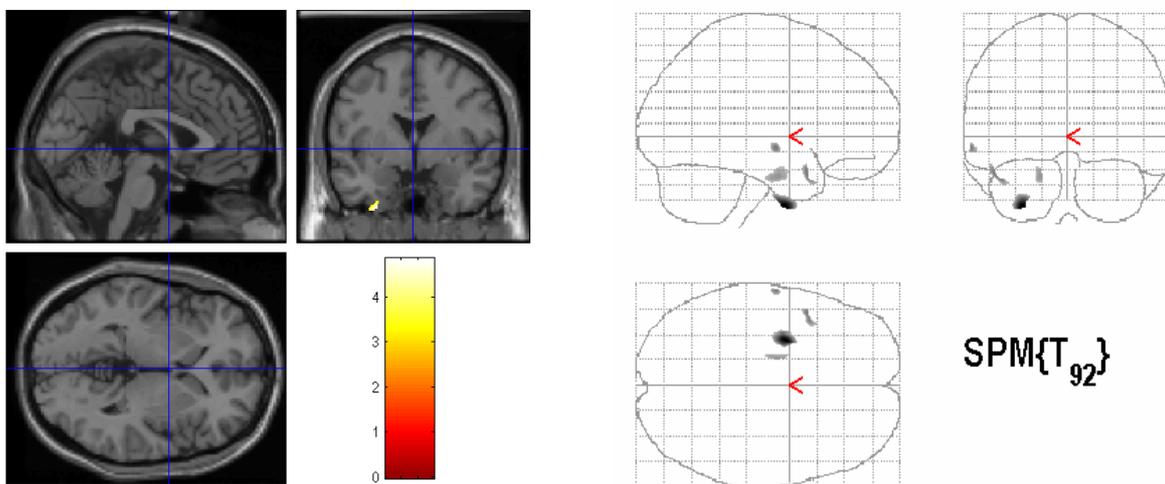


Beim zweiten, sprachlichen CERAD-Untertest **Boston Naming Test** (Benennung) zeigten sich im Vergleich zur CERAD-Wortflüssigkeit in der Gruppe der LKB-AD etwas mehr signifikante Regionen, die einen Zusammenhang zwischen Testleistung und **grauer Substanzdichte** zulassen. Hier sind jedoch ausschließlich kleine Regionen der linken Hirnhemisphäre aus dem linken Temporallappen und Gyrus parahippocampalis betroffen (siehe Tabelle 4.28).

Tabelle 4.28 Neuroanatomische Strukturen zeigen in wenigen Regionen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte (gm)* zwischen den Patienten mit einer beginnenden Alzheimer Demenz im Vergleich zu den Patienten mit einer Leichten kognitiven Beeinträchtigung in der **Stichprobe LKB-AD** bei abnehmender Leistung im Untertest des **CERAD Boston Naming Test (BNT)**

(height threshold $T \ 3.18$, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Linker Gyrus temporalis superior (BA 20)	420	4.85	-29 -2 -46
Linker Gyrus temporalis medius (BA 38)	128	3.83	-47 12 -25
Linker Gyrus temporalis medius (BA 21)	110	3.79	-63 -9 -7
Linker Gyrus Parahippocampalis (BA 28)	230	3.56	-17 -7 -25

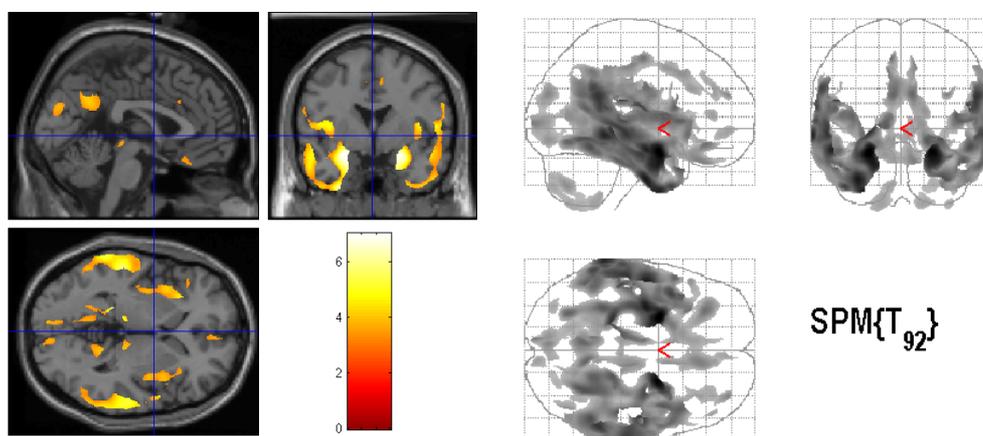


Ein anderes Bild wiederum ergab sich bei der Korrelationsberechnung zwischen dem **MMSE-Gesamtscore** und der **grauen Substanzdichte** bei der Stichprobe LKB-AD. Ähnliche Regionen wie bei der Gesamtstichprobe erwiesen sich hier als signifikant. Hierbei erwies sich der linke Gyrus parahippocampalis als einzige höchstsignifikante neuronale Struktur (T-Wert= 7.00). Hinzu zeigten sich der linke Pulvinar und Cuneus sowie mehrere Regionen der rechten Hirnhemisphäre signifikant bezüglich eines Zusammenhangs zwischen abnehmenden Leistungen im MMSE und GM-Dichte (siehe Tabelle 4.29).

Tabelle 4.29 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte (gm)* bei den Patienten mit einer beginnenden Alzheimer Demenz im Vergleich zu den Patienten mit einer Leichten kognitiven Beeinträchtigung in der **Stichprobe LKB-AD** bei abnehmender Leistung im Untertest CERAD **Mini Mental State Examination (MMSE)**

(height threshold $T \ 3.18$, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Linker Gyrus parahippocampalis	132811 (8127)	7.00	-24 1 17
Linker Pulvinar	1358	4.67	-20 -1 -25
Linker Cuneus	3338	4.42	-9 -93 3
Rechter Gyrus frontalis medius	297	4.34	35 52 26
Rechtes Cerebellum	492	4.08	43 -68 -43
Rechter Gyrus Cinguli	1396	4.05	10 9 45
Rechter Pulvinar	789	4.01	15 -26 4

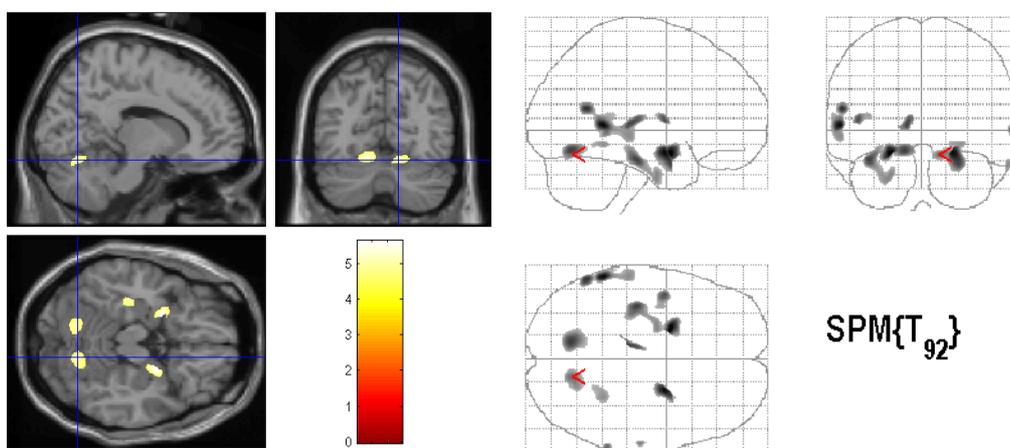


Die neuropsychologische Assoziationskarte aus der Stichprobe LKB-AD zur Überprüfung auf einen Zusammenhang zwischen dem CERAD-Untertest **Wortliste unmittelbar** und der **grauen Substanzdichte** ergab ebenfalls mehrere signifikante Regionen. Es bestand sogar eine höchstsignifikante Korrelation zwischen abnehmender Leistung in diesem CERAD-Untertest und einer Abnahme der GM-Dichte für den linken Gyrus hippocampalis (siehe Tabelle 4.30).

Tabelle 4.30 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte (gm)* bei den Patienten mit einer beginnenden Alzheimer Demenz im Vergleich zu den Patienten mit einer Leichten kognitiven Beeinträchtigung in der **Stichprobe LKB-AD** bei abnehmender Leistung im Untertest **CERAD Wortliste unmittelbar**

(height threshold $T \ 3.18$, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Linker Gyrus hippocampalis	129295 (775)	5.63	-21 3 -16
Rechter Gyrus temporalis medius	201	4.39	45 4 -43
Rechter Lobus parietalis inferior	2480	4.29	63 -33 27
Linke Area occipitalis (BA 44)	618	4.26	-53 13 17
Rechter Gyrus frontalis medius	315	4.20	32 34 46

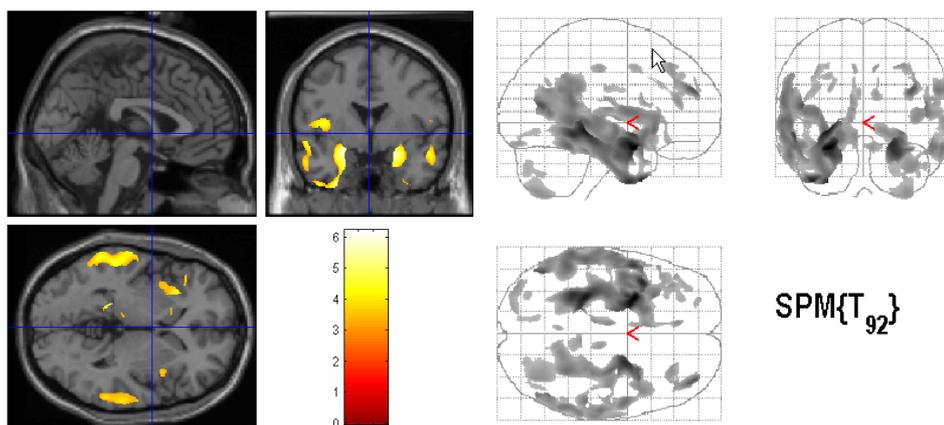


Beim Vergleich zwischen dem verzögerten Abruf dieser Wortliste (CERAD-Untertest **Wortliste verzögert**) und der **grauen Substanzdichte** in der Stichprobe LKB-AD zeigten sich ebenfalls höchstsignifikante Assoziationen. Hier bestand besonders ein Zusammenhang zwischen abnehmender GM-Dichte des linken Gyrus parahippocampalis (T-Wert= 6.21) und rechten Hippocampus mit einer abnehmenden Leistung bei diesem mnestisch anspruchsvollen Subtest der CERAD-Testbatterie im Vordergrund (siehe Tabelle 4.31).

Tabelle 4.31 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte (gm)* bei den Patienten mit einer beginnenden Alzheimer Demenz im Vergleich zu den Patienten mit einer Leichten kognitiven Beeinträchtigung in der **Stichprobe LKB-AD** bei abnehmender Leistung im Untertest CERAD **Wortliste verzögert**

(height threshold T 3.18, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Linker Gyrus parahippocampalis	46203 (1459)	6.21	-28 6 20
Rechter Hippocampus	18939 (948)	5.41	22 -1 -17
Rechter Gyrus frontalis medius	1176	4.76	38 50 26
Rechter Gyrus supramarginalis	2008	4.22	58 -50 27

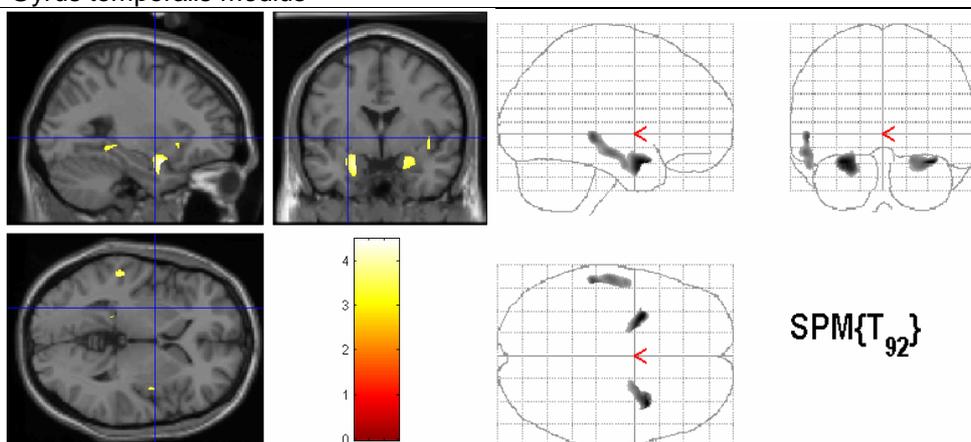


Keine höchstsignifikante, aber durchaus noch signifikante Assoziationen lieferte die Analyse der Behaltensrate der CERAD-Wortliste und dem Verhältnis zur **grauen Substanzdichte** in der LKB-AD-Stichprobe. Hier zeigte sich unter anderem eine Korrelation zwischen einer abnehmenden Leistung in der **Wortliste Behaltensrate** und einer Reduktion der GM-Dichte im linken Gyrus parahippocampalis sowie im linken und rechten Medialen Temporallappens (siehe Tabelle 4.32).

Tabelle 4.32 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte (gm)* bei den Patienten mit einer beginnenden Alzheimer Demenz im Vergleich zu den Patienten mit einer Leichten kognitiven Beeinträchtigung in der **Stichprobe LKB-AD** bei abnehmender Leistung im Untertest CERAD **Wortliste Behaltensrate (Savings)**

(height threshold $T \ 3.18$, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Rechter Gyrus temporalis superior	1040	4.48	35 9 -21
Linker Gyrus parahippocampalis	1149	4.23	-28 5 -21
Linker Gyrus temporalis medius (BA 21)	1426	3.97	-55 -30 -2
Linker Gyrus fusiformis	478	3.85	-48 -45 -16
Rechter Gyrus temporalis medius	340	3.84	47 -64 11

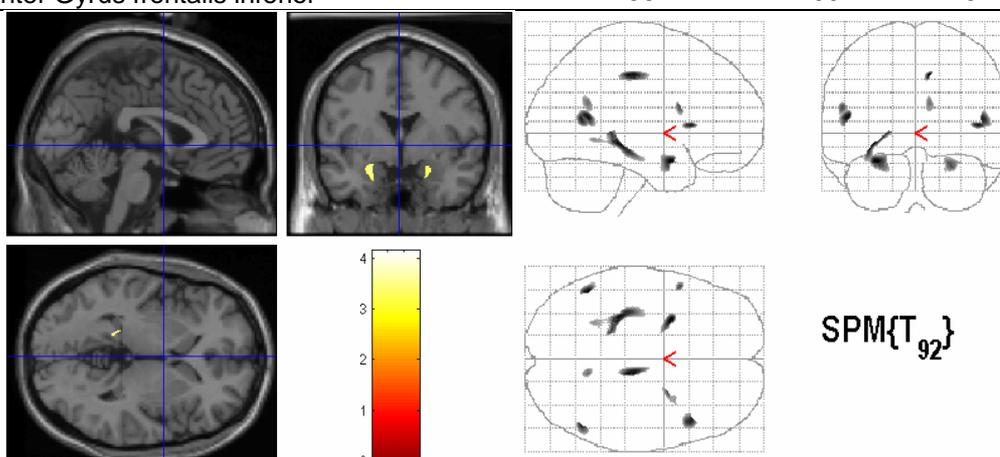


Die Korrelationsberechnung in der Stichprobe LKB-AD zwischen der Testleistung im CERAD-Untertest **Wortliste Diskriminationsrate** und der **grauen Substanzdichte** ergab leichte signifikante, betroffene neuronale Strukturen, wie beispielsweise der linke Hippocampus, der linke Gyrus entorhinalis sowie der rechte Gyrus Cinguli (siehe Tabelle 4.33).

Tabelle 4.33 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte (gm)* bei den Patienten mit einer beginnenden Alzheimer Demenz im Vergleich zu den Patienten mit einer Leichten kognitiven Beeinträchtigung in der **Stichprobe LKB-AD** bei abnehmender Leistung im Untertest **CERAD Wortliste Diskriminationsfähigkeit (-rate)**

(height threshold T 3.18, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Linker Hippocampus	572	4.15	-31 -31 8
Linker Gyrus entorhinalis	487	4.13	-28 5 -20
Rechter Gyrus Cinguli	264	4.08	10 -25 42
Linker Gyrus temporalis medius	334	4.07	-49 -55 12
Rechter Gyrus frontalis inferior	256	4.00	45 19 7

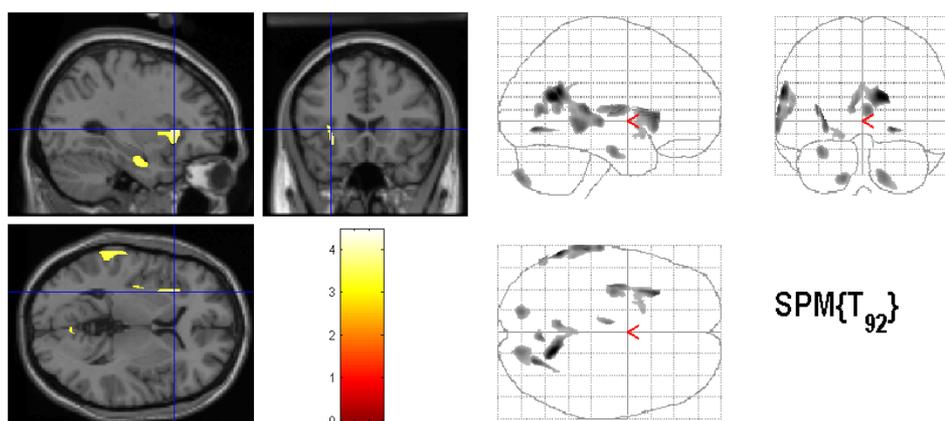


Die Berechnung der neuropsychologischen Assoziationskarte zur Analyse des Zusammenhangs zwischen **konstruktiver Praxie** und der **grauen Substanzdichte** ergab in der Stichprobe LKB-AD signifikante Ergebnisse im rechten Gyrus temporalis medius, linken Gyrus temporalis superior und linken Gyurs frontalis inferior. Weiterhin bestand eine leichte Korrelation zwischen abnehmenden Leistungen im CERAD-Untertest konstruktive Praxie und GM-Substanzabnahme im linken Gyrus frontalis inferior, rechten Gyrus fusiformis und rechten Gyrus Cinguli (siehe Tabelle 4.34). Der Gyrus Cinguli bzw. das Cingulum gehört funktionell zum limbischen System und ist unter anderem an der Steuerung von höheren kognitiven Funktionen wie Aufmerksamkeit und Konzentration beteiligt. Das Cingulum ist als ein Assoziationsfaserbündel mit dem Hippocampus verbunden.

Tabelle 4.34 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte* (*gm*) bei den Patienten mit einer beginnenden Alzheimer Demenz im Vergleich zu den Patienten mit einer Leichten kognitiven Beeinträchtigung in der **Stichprobe LKB-AD** bei abnehmender Leistung im Untertest CERAD **Konstruktive Praxis unmittelbar**

(height threshold T 3.18, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Rechter Gyrus temporalis medius	1776	4.46	15 -57 19
Linker Gyrus temporalis superior (BA 22)	2660	4.41	-62 -53 22
Linker Gyrus frontalis inferior	1114	4.11	-30 21 4
Rechter Gyrus fusiformis	267	4.01	24 -71 -6
Rechter Gyrus Cinguli	359	3.77	5 -67 8

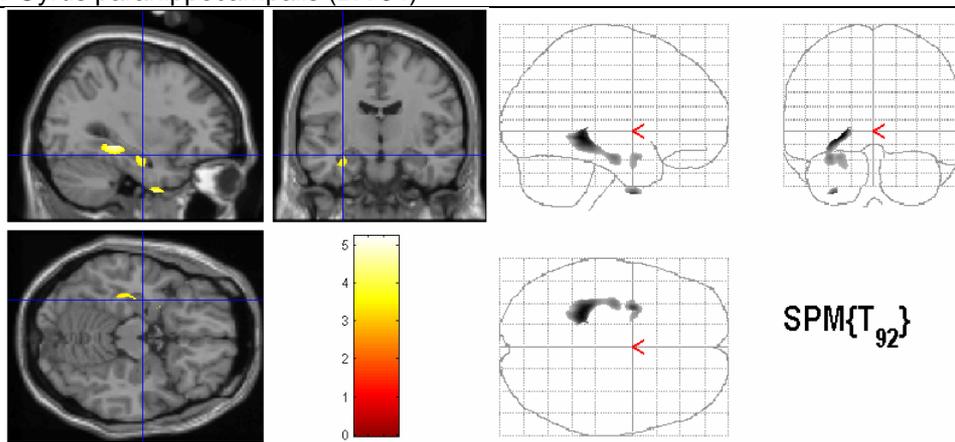


Die in der Stichprobe LKB-AD durchgeführte Korrelationsberechnung zwischen der **grauen Substanzdichte** und dem CERAD-Untertest zum figuralen Gedächtnis, **Konstruktive Praxis Abruf**, ergab einen höchstsignifikanten Zusammenhang (linker Hippocampus). Darüberhinaus zeigten sich auch hier eine Assoziation zwischen abnehmenden Testleistungen und einer damit verbundenen Abnahme der GM-Dichte in Teilen des linken Temporallappens und linken Gyrus parahippocampalis (siehe Tabelle 4.35)

Tabelle 4.35 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte (gm)* bei den Patienten mit einer beginnenden Alzheimer Demenz im Vergleich zu den Patienten mit einer Leichten kognitiven Beeinträchtigung in der **Stichprobe LKB-AD** bei abnehmender Leistung im Untertest CERAD **Konstruktive Praxis verzögert (Abruf)**

(height threshold $T \ 3.18$, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Linker Hippocampus	1816 (230)	5.22	-25 -38 -4
Linker Gyrus temporalis superior (BA 36)	198	4.53	-30 0 -47
Linker Gyrus parahippocampalis (BA 34)	293	3.71	-26 4 -20

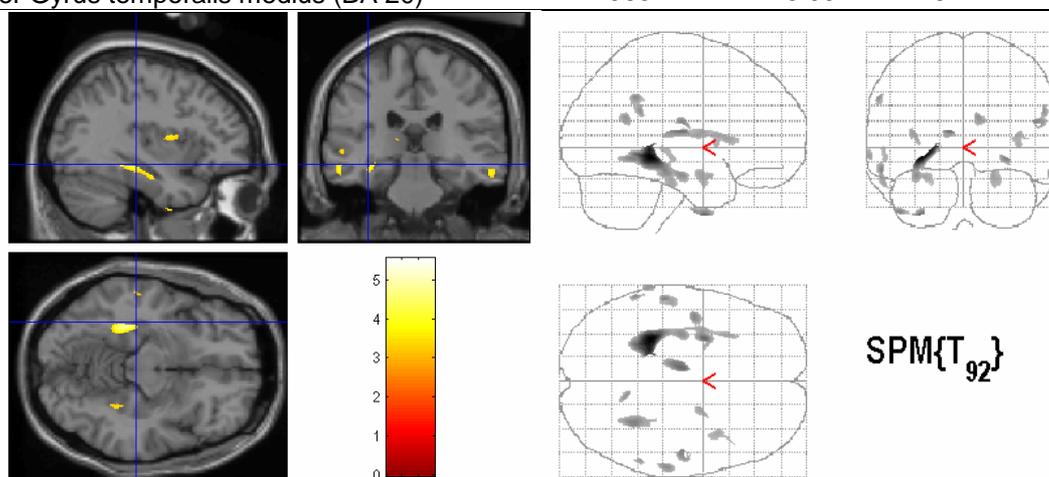


Etwas deutlichere Ergebnisse lieferte die neuropsychologische Assoziationskarte zwischen dem CERAD-Untertest **Konstruktive Praxis Behaltensrate** und der **grauen Substanzdichte**. Hier zeigte sich für die Stichprobe der LKB-AD sogar eine höchstsignifikante Korrelation zwischen abnehmender Testleistung und Reduktion der GM-Dichte im linken Hippocampus (T-Wert= 5.54), darüber hinaus noch signifikante Zusammenhänge in Regionen der linken Hirnhemisphäre, wie zum Beispiel im Thalamus und Temporallappen (siehe Tabelle 4.36).

Tabelle 4.36 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte (gm)* bei den Patienten mit einer beginnenden Alzheimer Demenz im Vergleich zu den Patienten mit einer Leichten kognitiven Beeinträchtigung in der **Stichprobe LKB-AD** bei abnehmender Leistung im Untertest **CERAD Konstruktive Praxis Behaltensrate (Savings)**

(height threshold T 3.18, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Linker Hippocampus	1808 (356)	5.54	-29 -36 -6
Linker Gyrus temporalis inferior (BA 20)	209	4.25	-30 1 -47
Linker Thalamus	299	4.21	-9 -15 12
Rechter Gyrus Hippocampalis	480	3.95	30 -48 -7
Linker Gyrus temporalis medius (BA 20)	565	3.93	-57 -27 -15

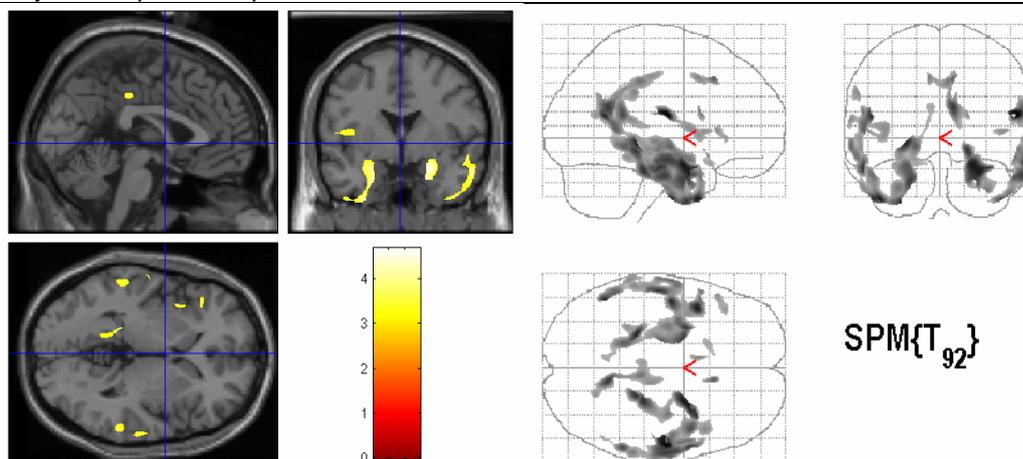


Ein viel deutlicheres Muster ergaben die Zusammenhangsanalysen zwischen dem WMS-R-Untertest **Logisches Gedächtnis I**, also der unmittelbaren Wiedergabe von zwei vorgelesenen Geschichten, und der **grauen Substanzdichte** in der LKB-AD-Stichprobe. Hier erwies sich eine höchstsignifikante Korrelation zwischen abnehmender Testleistung und einer Abnahme der GM-Dichte im linken Gyrus temporalis medius (T-Wert= 4.41) und rechten Gyrus temporalis (T-Wert= 4.18). Ebenfalls signifikant erwiesen sich unter anderem Regionen des rechten Gyrus hippocampalis, rechten Gyrus Cinguli und rechten Temporallappens (siehe Tabelle 4.37).

Tabelle 4.37 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte (gm)* bei den Patienten mit einer beginnenden Alzheimer Demenz im Vergleich zu den Patienten mit einer Leichten kognitiven Beeinträchtigung in der **Stichprobe LKB-AD** bei abnehmender Leistung im Untertest **WMS-R Logisches Gedächtnis I (unmittelbar)**

(height threshold $T \ 3.18$, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

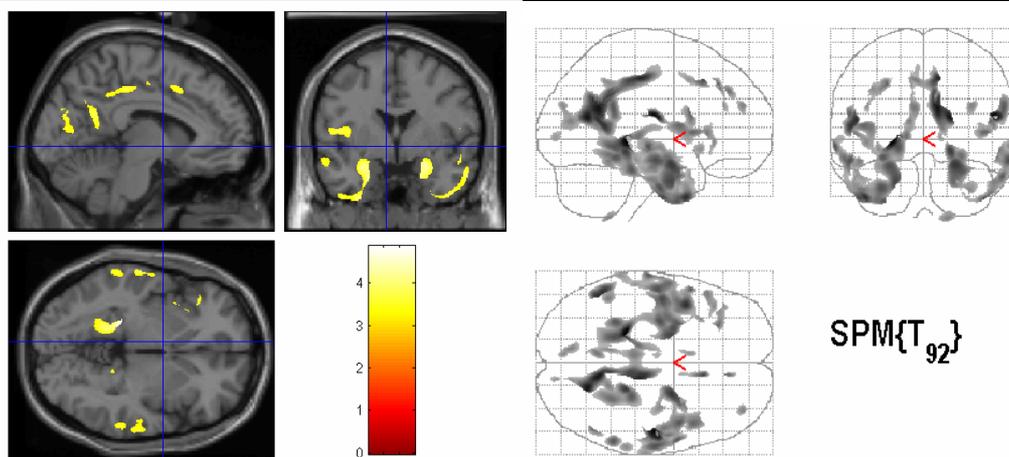
Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Rechter Gyrus postcentralis	507	4.68	55 -12 17
Rechter Gyrus Hippocampalis	3630	4.43	23 0 -20
Linker Gyrus temporalis medius (BA 20)	11992 (814)	4.41	-43 9 -44
Rechter Gyrus Cinguli	2236	4.20	9 -53 23
Rechter Gyrus temporalis	6871 (129)	4.18	57 5 -26
Rechter Gyrus temporalis superior	1173	4.06	57 -44 18



Die Korrelation zwischen der mnestisch anspruchsvollen Aufgabe, dem verzögerten Abruf der zwei Geschichten des WMS-R Untertests Logisches Gedächtnis, und der **grauen Substanzdichte** lieferte ein anderes Bild wie bei der unmittelbaren Wiedergabe. Hier zeigte sich für die Stichprobe LKB-AD vor allem eine höchstsignifikante Assoziation zwischen einer Abnahme von GM-Dichte im linken Hippocampus (T-Wert= 4.86) und abnehmenden Leistungen im WMS-R Untertest **Logisches Gedächtnis II**. Darüber hinaus waren auch die neuronalen Strukturen des rechten Gyrus parahippocampalis, rechten Precuneus und rechten Gyrus postcentralis signifikant (siehe Tabelle 4.38).

Tabelle 4.38 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte* (*gm*) bei den Patienten mit einer beginnenden Alzheimer Demenz im Vergleich zu den Patienten mit einer Leichten kognitiven Beeinträchtigung in der **Stichprobe LKB-AD** bei abnehmender Leistung im Untertest WMS-R **Logisches Gedächtnis II (Abruf)** (height threshold T 3.18, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Linker Hippocampus	14968 (1083)	4.86	-23 -34 2
Rechter Gyrus Postcentralis	407	4.79	51 -14 18
Rechter Precuneus	5581	4.65	19 -63 17
Linker Gyrus temporalis superior (BA 22)	1172	4.39	-49 -56 16
Rechter Gyrus parahippocampalis	3371	4.31	20 -35 -9

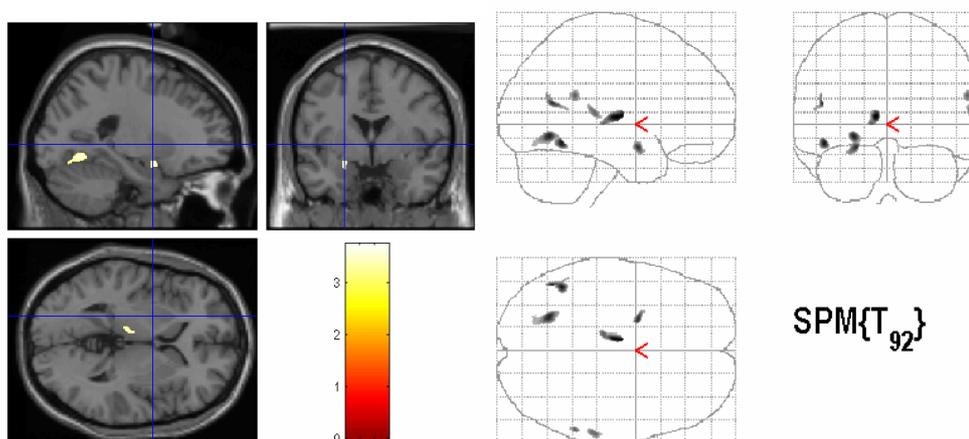


Die in der Stichprobe LKB-AD durchgeführte Korrelationsberechnung zwischen der **grauen Substanzdichte** und dem WMS-R-Untertest **Zahlenspanne rückwärts** ergab keine höchstsignifikanten Zusammenhänge. Es zeigten sich leichte, durchaus signifikante, Korrelationen zwischen abnehmenden Testleistungen und einer damit verbundenen Abnahme der GM-Dichte überwiegend in der linken Hirnhemisphäre, wie zum Beispiel im Thalamus, im Temporallappen und Gyrus hippocampalis (siehe Tabelle 4.39).

Tabelle 4.39 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte (gm)* bei den Patienten mit einer beginnenden Alzheimer Demenz im Vergleich zu den Patienten mit einer Leichten kognitiven Beeinträchtigung in der **Stichprobe LKB-AD** bei abnehmender Leistung im Untertest **WMS-R Zahlenspanne rückwärts**

(height threshold T 3.18, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Linker Thalamus	416	3.75	-8 -15 6
Linker Gyrus temporalis medius	246	3.68	-45 -53 -13
Linker Gyrus fusiformis	576	3.65	-24 -63 -9
Linker Gyrus temporalis superior (BA 39)	135	3.62	-47 -60 16
Linker Gyrus hippocampalis (BA 28)	230	3.60	-23 2 -16
Rechter Gyrus temporalis superior	141	3.46	58 -44 21

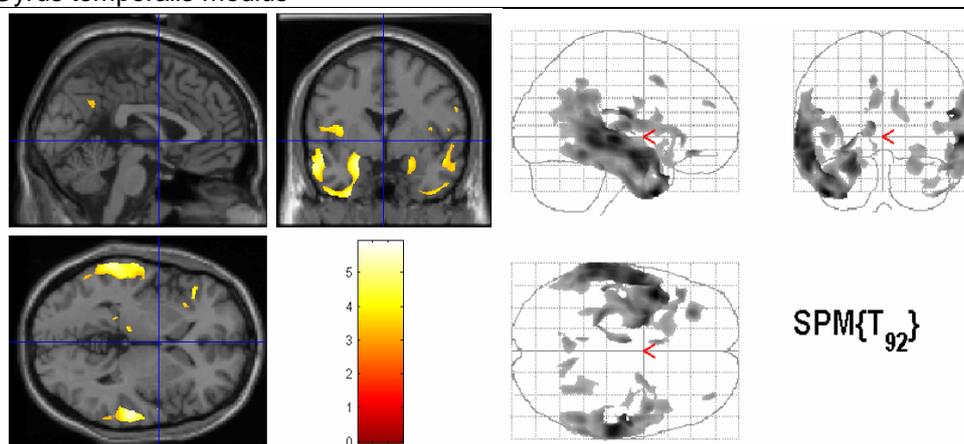


In der Überprüfung der Testperformanz im **Uhrentest** und dem Zusammenhang zur **grauen Substanzdichte** in der Stichprobe LKB-AD zeigten sich wiederum höchstsignifikante Korrelationen zwischen einer abnehmenden Testleistung und einer Reduktion an GM-Dichte im linken Gyrus temporalis medius (T-Wert= 5.91) und rechten Gyrus temporalis superior (T-Wert= 5.70). Insgesamt erwiesen sich vergleichsweise viele Regionen der linken und rechten Hirnhemisphäre als signifikant (siehe Tabelle 4.40).

Tabelle 4.40 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte (gm)* bei den Patienten mit einer beginnenden Alzheimer Demenz im Vergleich zu den Patienten mit einer Leichten kognitiven Beeinträchtigung in der **Stichprobe LKB-AD** bei abnehmender Leistung im **Uhrentest**

(height threshold T 3.18, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Linker Gyrus temporalis medius (BA 20)	38637 (5934)	5.91	-43 9 -43
Rechter Gyrus temporalis superior	13303 (1212)	5.70	60 -22 -1
Rechter Gyrus Postcentralis	1675	5.29	55 -12 17
Linker Gyrus temporalis inferior (BA 40)	192	4.93	-47 -31 21
Linker Gyrus frontalis medialis (BA 11)	437	4.57	-29 37 -11
Linker Gyrus Cinguli	259	4.11	-7 11 43
Rechter Gyrus parahippocampalis	657	3.95	21 -1 -18
Rechter Gyrus temporalis medius	434	3.48	60 -56 7



Wie schon in der neuropsychologischen Assoziationskarte der Gesamtstichprobe zu beobachten war, lieferte die Zusammenhangsanalyse in der LKB-AD-Stichprobe zwischen **TMT-B** (Kognitive Flexibilität) und **grauer Substanzdichte** nur sehr geringe Assoziationen. Bei diesem kognitiv anspruchsvolleren Test ergaben sich lediglich ein diskreter signifikanter Zusammenhang zwischen abnehmender Testleistung und GM-Dichte im linken Cerebellum (siehe Tabelle 4.41).

Tabelle 4.41 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte (gm)* bei den Patienten mit einer beginnenden Alzheimer Demenz im Vergleich zu den Patienten mit einer Leichten kognitiven Beeinträchtigung in der **Stichprobe LKB-AD** bei abnehmender Leistung im Untertest des TMT Teil **B (Buchstaben-Zahlenverbindungstest)**

(height threshold T 3.18, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Linkes Cerebellum	136	3.78	-34 -69 -59

Zusammenfassend ergaben die neuropsychologischen Assoziationskarten für die Stichprobe LKB-AD wie erwartet weniger höchstsignifikante Zusammenhänge zwischen abnehmenden Testleistungen in den einzelnen Subtests und einer Abnahme der grauen Substanzdichte. Dennoch zeigten sich bei vielen Einzeltests durchaus noch signifikante und teilweise auch höchstsignifikante Assoziationen wie beispielsweise beim CERAD-Sprachtest BNT, der auch in dieser Stichprobe ausschließlich die linke Hirnhemisphäre betraf. In vielen dieser neuropsychologischen Assoziationskarten wurde immer wieder eine Abnahme von GM-Dichte in Regionen, die für Gedächtnisprozesse eine wichtige Rolle spielen, wie zum Beispiel Hippocampus, Gyrus parahippocampalis, Gyrus hippocampalis und Medialer Temporallappen beobachtet, insbesondere bei mnestisch anspruchsvolleren Untertests zum verzögerten Abruf von Wortlisten, Geschichten und geometrischen Figuren. Keinerlei Korrelationen wurden hingegen bei den zwei neuropsychologischen Tests TMT A und WMS-R Zahlenspanne vorwärts gefunden.

4.3.2.3 Patienten mit LKB und Kontrollpersonen (LKB-KG)

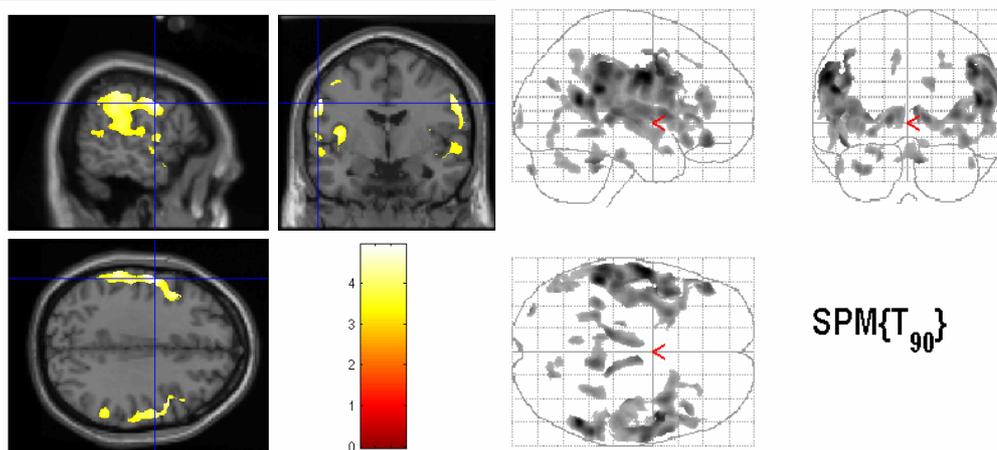
Im Folgenden werden nun die Ergebnisse der Zusammenhangsanalysen in Form von neuropsychologischen Assoziationskarten für die Stichprobe der Patienten mit einer LKB und den gesunden Kontrollpersonen (LKB-KG) der Reihe nach vorgestellt.

Komplementär zu der vorherigen Stichprobe LKB-AD werden somit nun die pathologischen Prozesse der Patienten mit einer Alzheimer Demenz heraus partialisiert und damit ein Vergleich zum gesunden, physiologischen Prozess ermöglicht.

In der Korrelationsberechnung zwischen der Testleistung im sprachlichen CERAD-Untertest **Wortflüssigkeit** (verbale Produktionsfähigkeit) und der **grauen Substanzdichte** für die Stichprobe LKB-KG zeigte sich eine höchstsignifikante Assoziation zwischen abnehmenden Testleistungen und Reduktion der GM-Dichte im Broca-Areal (BA 44) mit einem T-Wert von 4.93. Ebenfalls signifikant erwiesen sich Regionen der rechten Hirnhemisphäre, wie zum Beispiel Teile des Temporal- und Frontallappens (siehe Tabelle 4.42).

Tabelle 4.42 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte* (gm) bei den Patienten mit einer Leichten kognitiven Beeinträchtigung im Vergleich zu den gesunden, kognitiv unauffälligen Kontrollpersonen in der **Stichprobe LKB-KG** bei abnehmender Leistung im Untertest CERAD **Wortflüssigkeit** (height threshold T 3.18, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Linker Gyrus frontalis medius (BA 6)/ Linke Area opercularis (BA 44, "Broca-Areal")	22940 (219)	4.93	-57 -4 34
Rechter Gyrus temporalis superior	4457	4.84	51 -52 17
Rechter Gyrus frontalis inferior	8688	4.61	48 5 38
Rechte Insula	3350	4.17	35 9 7

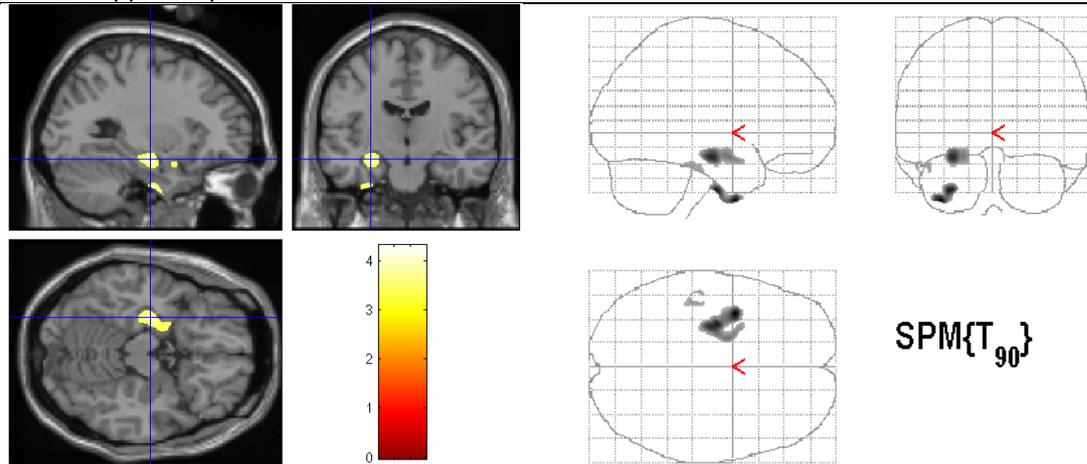


Beim zweiten, sprachlichen CERAD-Untertest **Boston Naming Test** (Benennung) zeigten sich im Vergleich zur CERAD-Wortflüssigkeit in der Gruppe der LKB-KG weniger signifikante Regionen, die einen Zusammenhang zwischen Testperfomanz und **grauer Substanzdichte** zulassen. Hier sind jedoch ausschließlich zwei Regionen der linken Hirnhemisphäre aus dem linken Medialen Temporallappen und dem Hippocampus betroffen (siehe Tabelle 4.43). Dieser doch deutliche Unterschied zum ersten Sprachtest der CERAD-Testbatterie, Wortflüssigkeit, könnte unter anderem daran liegen, dass die Benennung von 15 geläufigen Gegenständen eine kognitiv weniger herausfordernde Leistung beansprucht als eine freie und zügige Reproduktion von Tieren.

Tabelle 4.43 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte* (gm) bei den Patienten mit einer Leichten kognitiven Beeinträchtigung im Vergleich zu den gesunden, kognitiv unauffälligen Kontrollpersonen in der **Stichprobe LKB-KG** bei abnehmender Leistung im Untertest **CERAD Boston Naming Test (BNT)**

(height threshold $T \ 3.18$, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Linker Gyrus temporalis medius (BA 20)	1042	4.30	-37 2 -47
Linker Hippocampus	2223	4.03	-28 -14 -16

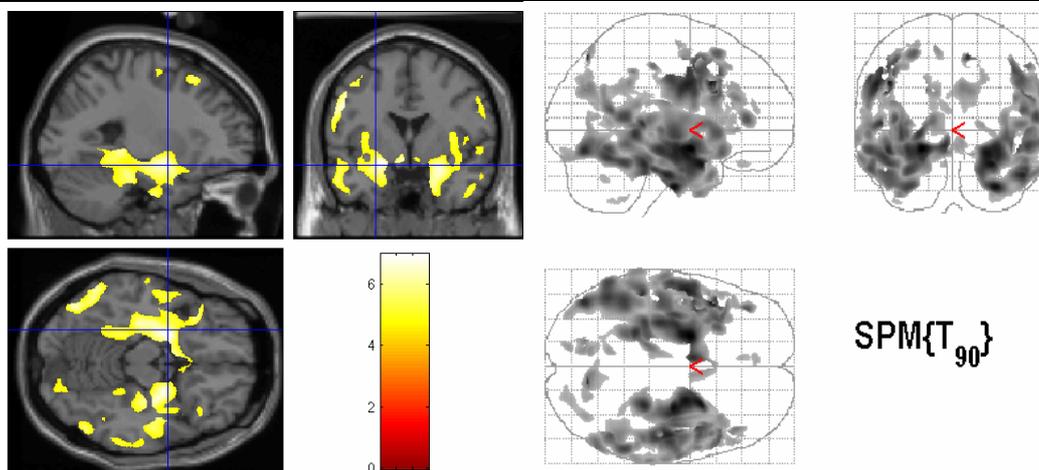


Ein anderes Bild ergab sich wiederum bei der Korrelationsberechnung zwischen dem Gesamtscore des Demenzscreeningverfahrens **MMSE** und der **grauen Substanzdichte** bei der Stichprobe LKB-KG. Ähnliche Regionen wie bei der Gesamtstichprobe erwiesen sich hier als signifikant. Insbesondere zeigte sich ebenfalls der linke Gyrus parahippocampalis als einzige höchstsignifikante neuronale Struktur (T-Wert= 6.98). Hinzu bildeten Teile des linken und rechten Frontallappens, des rechten Cerebellums und des rechten Gyrus Cinguli einen signifikanten Zusammenhang zwischen abnehmendem Gesamtscore und abnehmender GM-Dichte (siehe Tabelle 4.44).

Tabelle 4.44 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte (gm)* bei Patienten mit einer Leichten kognitiven Beeinträchtigung im Vergleich zu den gesunden, kognitiv unauffälligen Kontrollpersonen in der **Stichprobe LKB-KG** bei abnehmender Leistung im Untertest **CERAD Mini Mental State Examination (MMSE)**

(height threshold $T \ 3.18$, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Linker Gyrus parahippocampalis (BA 34)	28668 (4758)	6.98	-21 0 -12
Linker Gyrus frontalis medius (BA 8)	752	4.85	-28 24 52
Rechtes Cerebellum	4469	4.78	29 -46 -48
Rechter Gyrus frontalis medius	511	4.75	38 57 -9
Rechter Gyrus Cinguli anterior	1288	4.75	8 21 36
Linker Gyrus frontalis medius (BA 6)	231	4.69	-6 -8 54

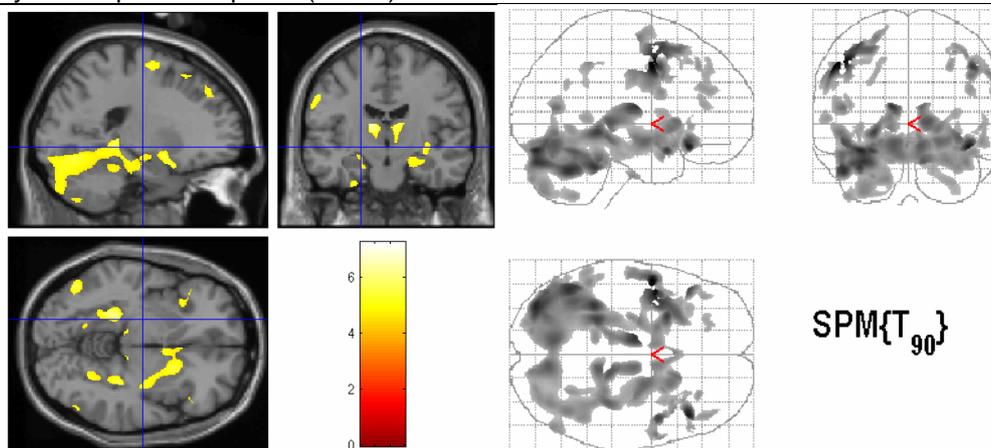


In der Stichprobe LKB-KG zeigte sich ein höchstsignifikanter Zusammenhang zwischen einer **grauen Substanz**volumenminderung und dem CERAD-Untertest **Wortliste unmittelbar** im linken Gyrus frontalis medius (T-Wert= 7.25). Diese neuronale Struktur des Sprachzentrums nimmt eine wichtige Funktion bei der wortsemantischen Verarbeitung ein. Darüber hinaus waren abnehmende Leistungen in weiteren Teilen des linken Frontallappens sowie in Teilen des rechten und linken Temporallappens zu beobachten (siehe Tabelle 4.45).

Tabelle 4.45 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte (gm)* bei den Patienten mit einer Leichten kognitiven Beeinträchtigung im Vergleich zu den gesunden, kognitiv unauffälligen Kontrollpersonen in der **Stichprobe LKB-KG** bei abnehmender Leistung im Untertest CERAD **Wortliste unmittelbar**

(height threshold T 3.18, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

Anatomische Strukturen	Cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Linker Gyrus frontalis medius (BA 6)	37910 (5384)	7.25	-49 1 44
Linker Gyrus frontalis inferior (BA 11, BA 47)	631	6.66	-28 -82 23
Linker Gyrus frontalis medius (BA 9)	857	4.57	-6 63 20
Rechter Gyrus temporalis superior	189	4.03	33 -82 -19
Linker Gyrus temporalis superior (BA 38)	228	4.01	-27 11 -43

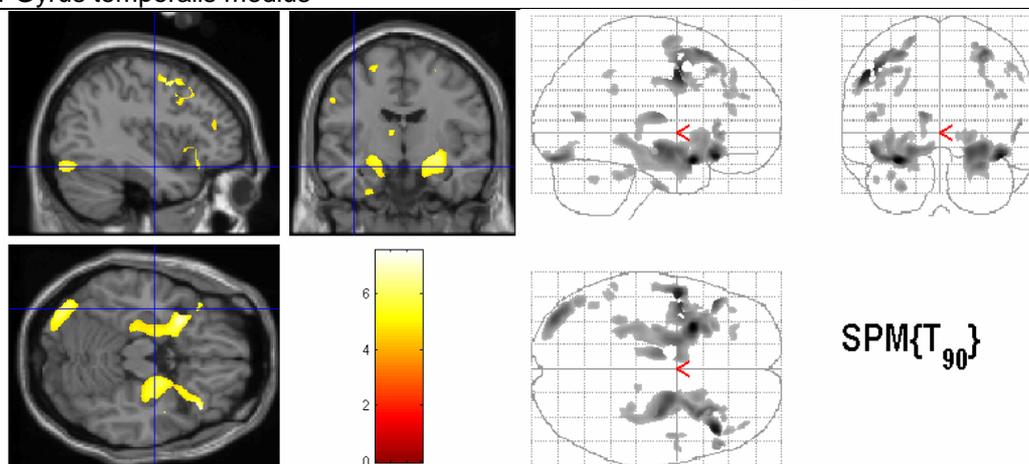


Beim CERAD-Untertest zum Abruf von vorher gelernten Wörtern, **Wortliste verzögert**, zeigte sich in der Stichprobe LKB-KG eine höchstsignifikante Assoziation zwischen abnehmenden Leistungen und einer Abnahme an **grauer Substanzdichte** im Gyrus frontalis inferior (T-Wert= 7.53). Diese Struktur des Frontallappens und Sprachzentrums nimmt eine wichtige Rolle bei der Arbeitsgedächtnisfunktion und satzsemantischen Verarbeitung ein. Ebenfalls eine signifikante GM-Reduktion war unter anderem in weiteren Teilen des linken und rechten Frontallappens, linken und rechten Hippocampus sowie im linken Thalamus zu verzeichnen (siehe Tabelle 4.46).

Tabelle 4.46 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte (gm)* bei Patienten mit einer Leichten kognitiven Beeinträchtigung im Vergleich zu den gesunden, kognitiv unauffälligen Kontrollpersonen in der **Stichprobe LKB-KG** den bei abnehmender Leistung im Untertest **CERAD Wortliste verzögert**

(height threshold T 3.18, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Linker Gyrus frontalis inferior (BA 47)	25145 (8378)	7.53	-29 11 -19
Rechter Gyrus frontalis inferior	8209	7.26	42 26 -16
Linker Gyrus frontalis medius (BA 6)	3923	7.06	-52 2 41
Linker anteriore Teil des Thalamus	957	5.73	-11 -13 12
Linker Hippocampus	654	4.89	-27 -14 -13
Rechter Hippocampus	432	4.83	28 -15 -12
Rechter Gyrus temporalis medius	117	4.80	46 -3 -14
Linker Gyrus temporalis medius	318	5.25	-46 -68 12



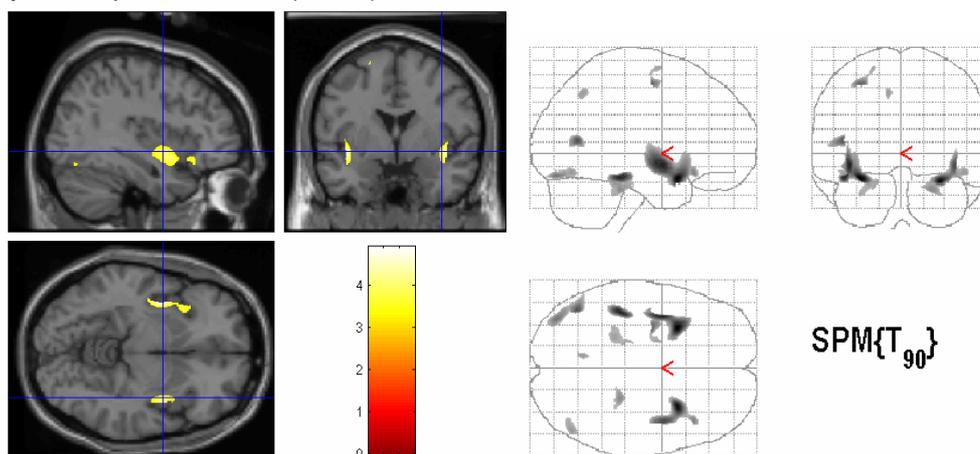
Ein anderes Bild lieferte die Korrelation zwischen der **grauen Substanzdichte** und dem CERAD-Untertest **Wortliste Behaltensrate**, der erlernten und verzögert abgerufenen Wörter (Savings) in der LKB-KG-Stichprobe.

Auch hier ging eine abnehmende Leistung mit einer signifikanten GM-Minderung in der Region des linken Gyrus frontalis inferior ein her. Es konnten aber keine höchstsignifikanten Regionen beobachtet werden. Ebenso ergab sich eine signifikante Assoziation zwischen abnehmender Leistung in der Behaltensrate mit einer abnehmenden GM-Dichte im rechten Frontallappen und im linken Gyrus temporalis inferior (siehe Tabelle 4.47).

Tabelle 4.47 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte (gm)* bei Patienten mit einer Leichten kognitiven Beeinträchtigung im Vergleich zu den gesunden, kognitiv unauffälligen Kontrollpersonen in der **Stichprobe LKB-KG** bei abnehmender Leistung im Untertest **CERAD Wortliste Behaltensrate (Savings)**

(height threshold $T \ 3.18$, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Linker Gyrus frontalis inferior (BA 47)	2850	4.91	-31 12 -19
Rechter Gyrus frontalis	2294	4.76	30 12 -21
Linker Gyrus temporalis inferior (BA 20)	546	4.56	-43 -32 -18

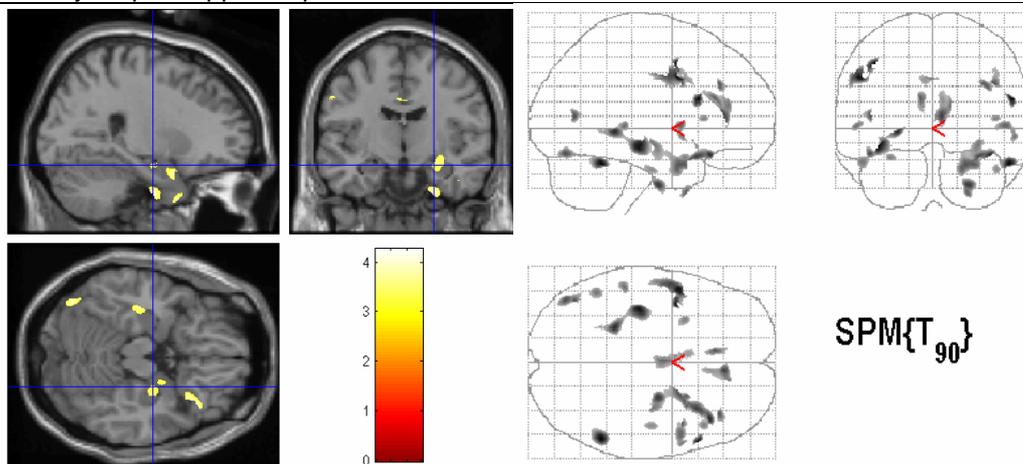


Die Analyse des Zusammenhangs zwischen **grauer Substanzdichte** und Diskriminationsfähigkeit von neuen und alten (schon gelernten) Wörtern wurde mittels des CERAD-Untertests **Diskriminationsrate** durchgeführt. Im Vergleich zu der Gesamtstichprobe fanden sich hier in der Stichprobe LKB-KG keine höchstsignifikanten Korrelationen zwischen abnehmenden Leistungen in diesem Unterscheidungstest und einer GM-Reduktion. Es ergaben sich jedoch signifikante Unterschiede in Regionen der rechten Hirnhemisphäre (Gyrus parahippocampalis, Frontal- und Temporallappen) und in Teilen des linken Gyrus parahippocampalis (siehe Tabelle 4.48).

Tabelle 4.48 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte (gm)* bei Patienten mit einer Leichten kognitiven Beeinträchtigung im Vergleich zu den gesunden, kognitiv unauffälligen Kontrollpersonen in der **Stichprobe LKB-KG** bei abnehmender Leistung im Untertest **CERAD Wortliste Diskriminationsfähigkeit (-rate)**

(height threshold $T \ 3.18$, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Rechter Gyrus frontalis inferior	128	4.26	56 18 21
Rechter Gyrus temporalis inferior	452	4.23	54 -49 -24
Linker Gyrus parahippocampalis	1140	4.11	-37 -23 -12
Rechter Gyrus parahippocampalis	418	4.05	25 -10 -39

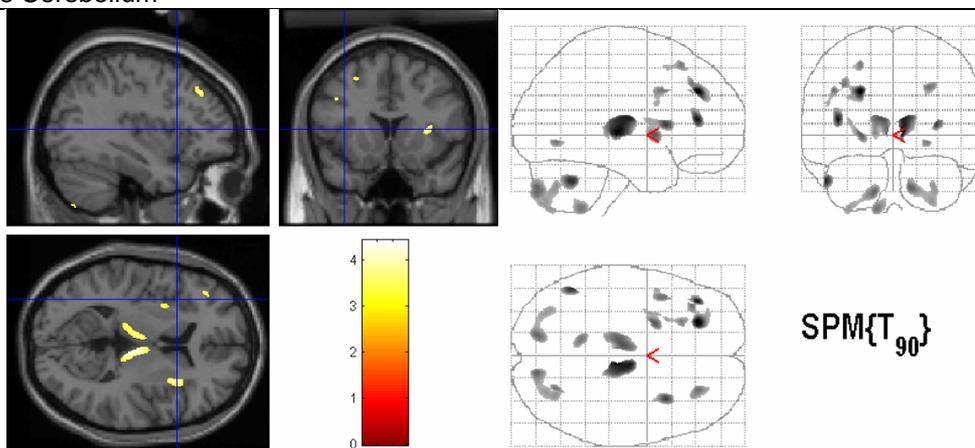


Die Berechnung der neuropsychologischen Assoziationskarte zur Analyse des Zusammenhangs zwischen **konstruktiver Praxis** und der **grauen Substanzdichte** ergab in der Stichprobe LKB-KG signifikante Ergebnisse für Teile des linken Frontallappens und des linken Cerebellums. Weiterhin bestand eine Korrelation zwischen abnehmenden Leistungen im CERAD-Untertest konstruktive Praxis und GM-Substanzabnahme im rechten Thalamus (siehe Tabelle 4.49).

Tabelle 4.49 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte (gm)* bei Patienten mit einer Leichten kognitiven Beeinträchtigung im Vergleich zu den gesunden, kognitiv unauffälligen Kontrollpersonen in der **Stichprobe LKB-KG** bei abnehmender Leistung im Untertest CERAD **Konstruktive Praxis unmittelbar**

(height threshold $T \ 3.18$, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Linker Gyrus frontalis medius (BA 9)	932	4.41	-24 38 32
Rechter mittlere Teil des Thalamus	1494	4.35	7 -29 4
Linker Gyrus frontalis medius (BA 46)	367	4.28	-40 38 12
Linkes Cerebellum	463	4.11	-50 -56 -34

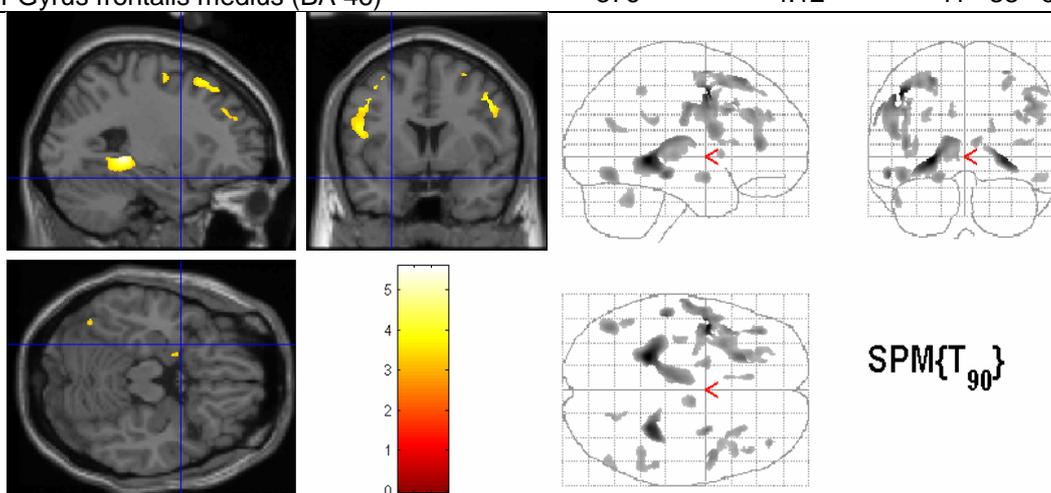


Beim CERAD-Untertest zum Abruf von vorher gezeichneten geometrischen Figuren, **Konstruktive Praxis verzögert** (figurales Gedächtnis), zeigte sich eine signifikante Assoziation zwischen abnehmenden Leistungen und einer Abnahme an **grauer Substanzdichte** im linken Gyrus hippocampalis und rechten Hippocampus. Ebenfalls gingen Teile des linken Frontal- und Temporallappens mit einer Abnahme der GM-Dichte einher (siehe Tabelle 4.50).

Tabelle 4.50 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte* (gm) bei Patienten mit einer Leichten kognitiven Beeinträchtigung im Vergleich zu den gesunden, kognitiv unauffälligen Kontrollpersonen in der **Stichprobe LKB-KG** bei abnehmender Leistung im Untertest des **CERAD Konstruktive Praxis verzögert (Abruf)**

(height threshold $T \ 3.18$, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Linker Gyrus parahippocampalis (BA 30)	4219	5.59	-23 -39 2
Linker Gyrus frontalis medius (BA 6)	5017	5.44	-45 2 45
Rechter Hippocampus	1154	5.07	28 -38 -2
Linker Gyrus temporalis inferior (BA 21)	336	4.49	-53 -28 -12
Linker Gyrus frontalis medius (BA 46)	876	4.12	-41 38 9

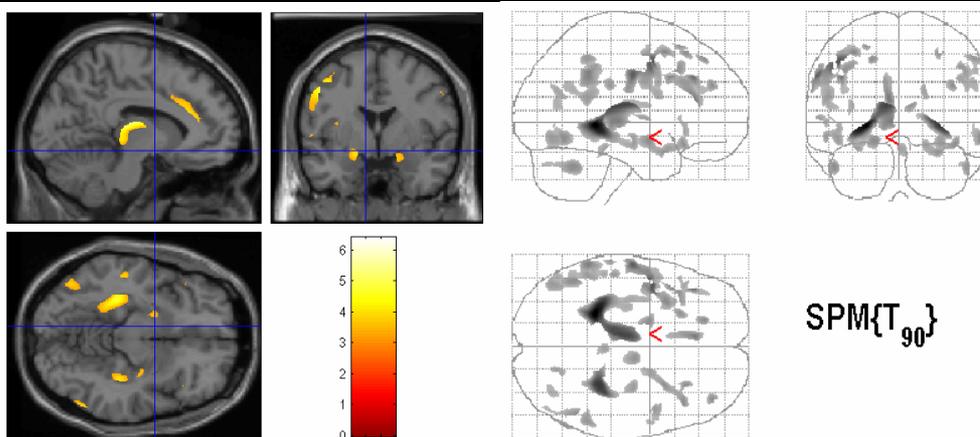


Die in der Stichprobe LKB-KG durchgeführte Korrelationsberechnung zwischen der **grauen Substanzdichte** und dem CERAD-Untertest **Konstruktive Praxis Behaltensrate** ergab für den linken und rechten Hippocampus einen signifikanten Zusammenhang zwischen abnehmenden Leistungen und reduzierter GM-Dichte. Des Weiteren zeigten Teile der linken Hirnhemisphäre, wie zum Beispiel der Gyrus Cinguli und der Frontallappen, ebenfalls Regionen mit einer abnehmenden grauen Substanzdichte (siehe Tabelle 4.51).

Tabelle 4.51 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte* (gm) bei Patienten mit einer Leichten kognitiven Beeinträchtigung im Vergleich zu den gesunden, kognitiv unauffälligen Kontrollpersonen in der **Stichprobe LKB-KG** bei abnehmender Leistung im Untertest **CERAD Konstruktive Praxis Behaltensrate (Savings)**

(height threshold T 3.20, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Linker Hippocampus	4974	6.39	-23 -40 -1
Rechter Hippocampus	1374	5.35	28 -37 -1
Linker Gyrus frontalis medius	2534	4.87	-44 2 45
Linker Gyrus Cinguli	692	4.28	-7 34 16
Linker Lobus Parietalis inferior	2057	4.20	-60 -45 36

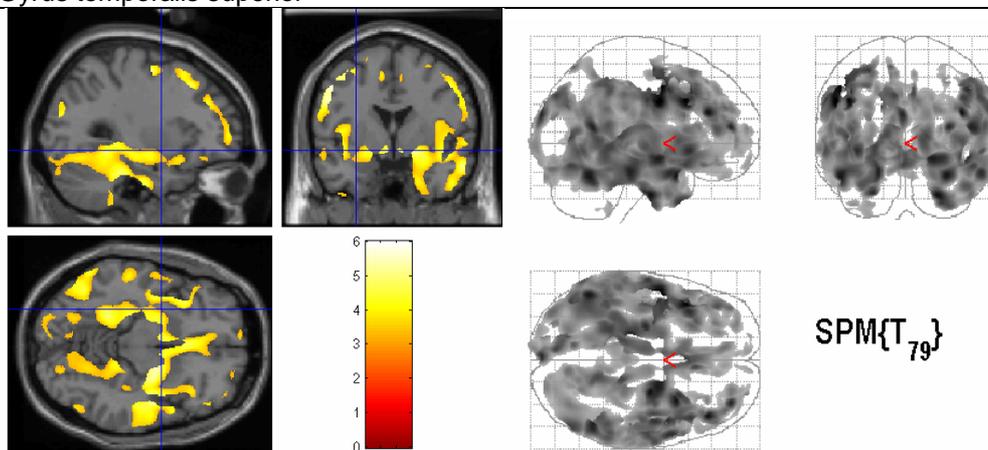


Die Korrelation des WMS-R-Untertests **Logisches Gedächtnis I** mit der **grauen Substanzdichte** in der Stichprobe LKB-KG zeigte eine höchstsignifikante Assoziation zwischen reduzierter GM-Dichte und abnehmenden Leistungen beim unmittelbaren reproduzieren der zwei Geschichten dieses WMS-R-Untertests im linken Gyrus frontalis medius (T-Wert= 6.00) des Sprachzentrums. Ebenfalls zeigten Teile des linken und rechten Temporallappens und des rechten Gyrus parahippocampalis eine deutliche Abnahme der grauen Substanzdichte (siehe Tabelle 4.52).

Tabelle 4.52 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte* (gm) bei Patienten mit einer Leichten kognitiven Beeinträchtigung im Vergleich zu den gesunden, kognitiv unauffälligen Kontrollpersonen in der **Stichprobe LKB-KG** bei abnehmender Leistung im Untertest **WMS-R Logisches Gedächtnis I (unmittelbar)**

(height threshold T 3.20, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Linker Gyrus frontalis medius (BA 6)	228679 (1437)	6.00	-52 -3 33
Rechter Gyrus frontalis medius	236	5.69	42 34 24
Rechter Gyrus temporalis superior	553	5.68	24 -10 -39
Rechter Gyrus temporalis medius	375	5.60	31 9 -24
Rechter Gyrus parahippocampalis	1101	5.51	20 -4 -11
Linker Gyrus parahippocampalis	988	5.44	-20 -26 -20
Linker Gyrus temporalis superior	293	5.30	-25 -14 -37

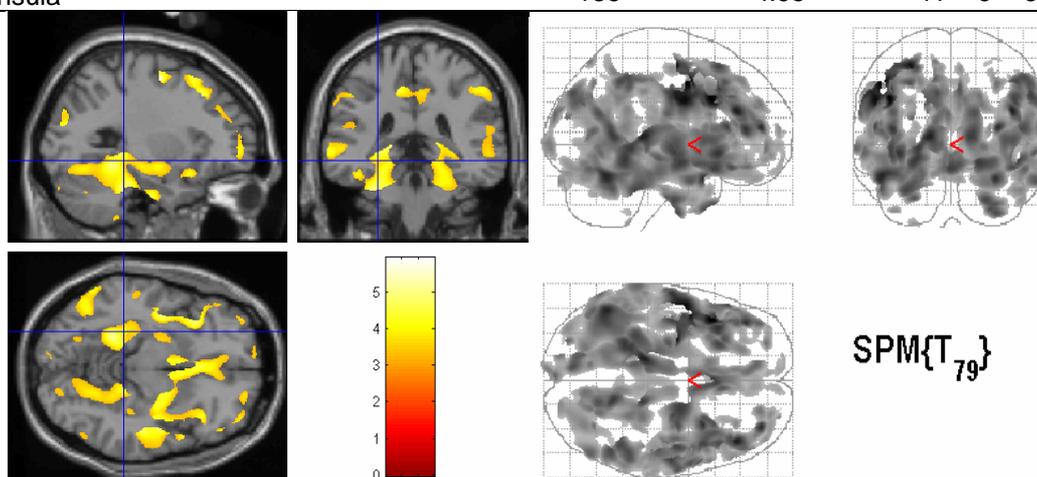


Die Ergebnisse zum Abruf der WMS-R-Geschichten, **Logisches Gedächtnis II**, ergaben ein ausgeprägtes Muster im Vergleich zur unmittelbaren Reproduktion der Geschichten. In der Stichprobe LKB-KG wurde eine höchstsignifikante Korrelation zwischen einer abnehmenden Leistung im Logischen Gedächtnis II und der **grauen Substanzdichte** ermittelt. Dabei war im linken Broca-Areal mit einem T-Wert von 5.93 und im rechten Gyrus temporalis medius (T-Wert= 4.99) eine sehr deutliche Abnahme der GM-Dichte zu beobachten. Weitere signifikante Abnahmen der GM-Dichte trafen unter anderem die rechte Hirnhemisphäre Regionen des Frontal- und Temporallappens sowie den Gyrus parahippocampalis (siehe Tabelle 4.53).

Tabelle 4.53 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte* (gm) bei Patienten mit einer Leichten kognitiven Beeinträchtigung im Vergleich zu den gesunden, kognitiv unauffälligen Kontrollpersonen in der **Stichprobe LKB-KG** bei abnehmender Leistung im Untertest **WMS-R Logisches Gedächtnis II (Abruf)**

(height threshold T 3.20, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Linker Gyrus frontalis medius (BA 9/ BA 44 „Broca-Areal“)	163071 (2143)	5.93	-43 16 33
Rechter Gyrus temporalis medius	27253 (1677)	4.99	13 -51 5
Rechter Gyrus frontalis medius	232	5.45	42 34 24
Linker Gyrus frontalis inferior (BA 47)	277	5.08	-37 20 -6
Rechter Gyrus parahippocampalis	404	5.00	20 -5 -12
Rechter Gyrus Cinguli	277	4.99	13 -51 5
Linke Insula	186	4.95	-41 -9 -5

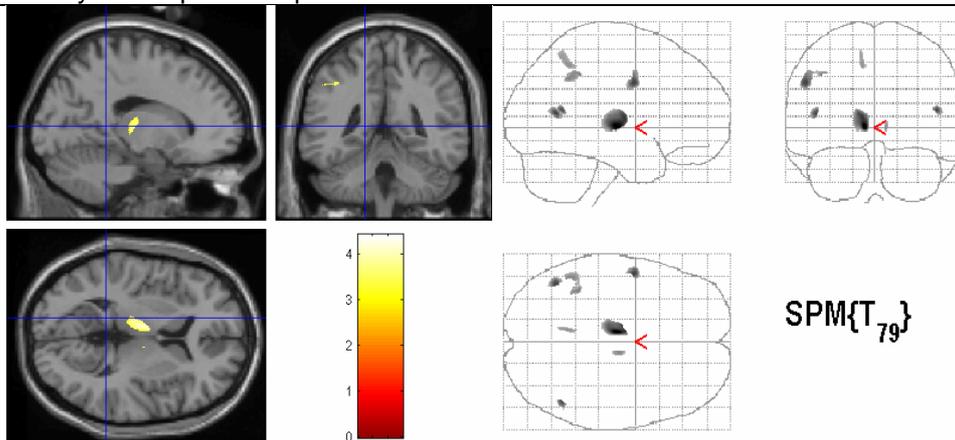


Ein deutlich anderes Bild wiesen die Ergebnisse der neuropsychologischen Assoziationskarte zwischen dem WMS-R-Untertest **Zahlenspanne rückwärts** und der **grauen Substanzdichte** für der Stichprobe LKB-KG auf. Bei dieser mnestisch ebenfalls anspruchsvolleren Aufgabe standen eine abnehmende Leistung in Zusammenhang mit einer Reduktion der GM-Dichte im linken vorderen Thalamus, im rechten Gyrus temporalis superior und im linken Gyrus frontalis. Weniger ausgeprägt zeigten diese Resultate dennoch eine Ähnlichkeit zu den signifikanten Zusammenhängen aus der Gesamtstichprobe (siehe Tabelle 4.54).

Tabelle 4.54 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte (gm)* bei Patienten mit einer Leichten kognitiven Beeinträchtigung im Vergleich zu den gesunden, kognitiv unauffälligen Kontrollpersonen in der **Stichprobe LKB-KG** bei abnehmender Leistung im Untertest WMS-R **Zahlenspanne rückwärts**

(height threshold $T \ 3.20$, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Linker anteriore Thalamus	1602	4.43	-8 -15 2
Linker Gyrus frontalis medius	435	3.97	-53 -1 36
Rechter Gyrus temporalis superior	127	3.95	47 -56 14

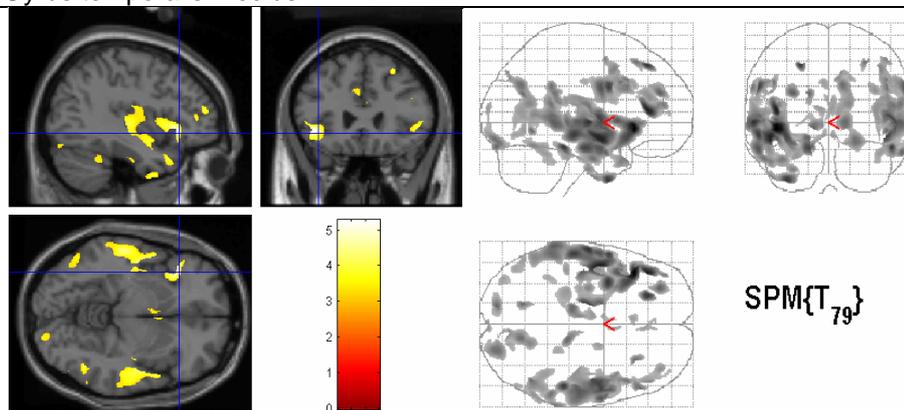


In der Untersuchung zum Zusammenhang zwischen dem **Uhrentest** und der **grauen Substanzdichte** in der Stichprobe LKB-KG zeigten sich wiederum höchstsignifikante Assoziationen zwischen einer abnehmenden Testperformanz und der GM-Dichte, die vor allem im linken Gyrus frontalis inferior (T-Wert= 5.27) zu verzeichnen waren. Neben dieser Region lagen auch signifikante Zusammenhänge in weiteren Teilen des linken Frontal- und Temporallappens sowie in Teilen des rechten Temporallappens. Eine detaillierte Übersicht der Ergebnisse ist aus Tabelle 4.55 zu entnehmen.

Tabelle 4.55 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte* (gm) bei Patienten mit einer Leichten kognitiven Beeinträchtigung im Vergleich zu den gesunden, kognitiv unauffälligen Kontrollpersonen in der **Stichprobe LKB-KG** bei abnehmender Leistung im **Uhrentest**

(height threshold T 3.18, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Linker Gyrus frontalis inferior (BA 47)	23754 (161)	5.27	-42 25 -4
Linker Gyrus frontalis medius (BA 46)	1087	4.89	-42 36 10
Linker Gyrus frontalis superior (BA 8)	356	4.60	-23 36 47
Linker Gyrus temporalis superior (BA 36)	1230	4.60	-34 4 -46
Rechter Gyrus temporalis inferior	674	4.58	51 -33 -20
Rechter Gyrus temporalis superior	12360	4.53	51 -4 4
Rechter Gyrus temporalis medius	1041	4.05	46 -58 -7

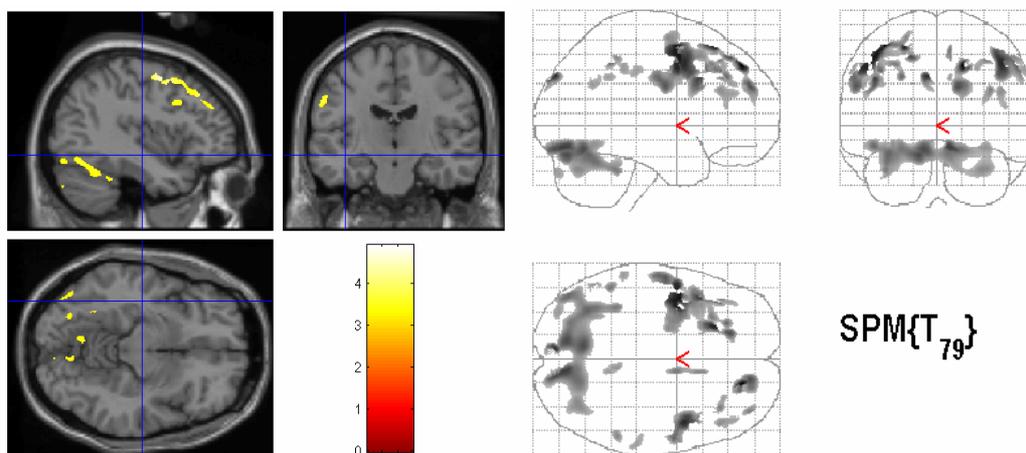


Wie auch schon bei der Gesamtstichprobe lieferte die neuropsychologische Assoziationskarte in Zusammenhang von **TMT-A** (Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit) und **grauer Substanzdichte** in der Stichprobe LKB-KG keine höchstsignifikanten Korrelationen. Durchaus waren noch signifikante Zusammenhänge bei abnehmender Leistung im TMT-A und der GM-Dichte im rechten und Frontallappen, im rechten Cerebellum und im linken Cuneus zu beobachten (siehe Tabelle 4.56).

Tabelle 4.56 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte (gm)* bei Patienten mit einer Leichten kognitiven Beeinträchtigung im Vergleich zu den gesunden, kognitiv unauffälligen Kontrollpersonen in der **Stichprobe LKB-KG** bei abnehmender Leistung im Untertest TMT **Teil A (Zahlenverbindungstest)**

(height threshold T 3.20, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Rechter Gyrus frontalis superior	1229	4.92	18 46 43
Linker Gyrus frontalis medius (BA 6)	5418	4.70	-43 1 50
Rechter Gyrus frontalis medius	1702	4.52	45 5 43
Linker Cuneus (BA 19)	273	4.50	-10 -81 -15
Rechtes Cerebellum	1154	4.28	7 -42 -28

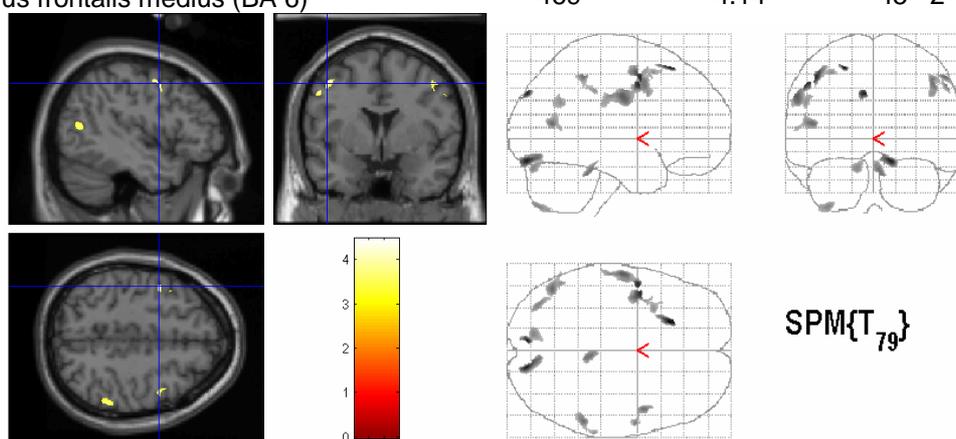


Im Gegensatz zur Gesamtstichprobe sind beim korrelativen Vergleich zwischen Leistungen im **TMT-B** (Kognitive Flexibilität) und **grauer Substanzdichte** in der Stichprobe LKB-KG mehr Assoziationen ermittelt worden. Allerdings keine davon mit einem höchstsignifikanten Zusammenhang zwischen abnehmender Testleistung und GM-Dichte (siehe Tabelle 4.57).

Tabelle 4.57 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte (gm)* bei Patienten mit einer Leichten kognitiven Beeinträchtigung im Vergleich zu den gesunden, kognitiv unauffälligen Kontrollpersonen in der **Stichprobe LKB-KG** bei abnehmender Leistung im Untertest **TMT Teil B (Buchstaben-Zahlenverbindungstest)**

(height threshold T 3.18, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Linker Gyrus frontalis superior (BA 8)	149	4.47	-22 26 56
Linker Cuneus (BA 19)	126	4.26	-8 -85 36
Rechter Gyrus frontalis medius	1130	4.16	51 0 43
Linker Gyrus frontalis medius (BA 6)	469	4.14	-45 2 48



Zusammenfassend ergaben die neuropsychologischen Assoziationskarten für die Stichprobe LKB-KG auch höchstsignifikante Zusammenhänge wie in der LKB-AD-Gruppe und erwartungsgemäß weniger als in der Gesamtstichprobe. Allerdings gab es im Sprachtest Wortflüssigkeit sogar deutlichere ausgeprägte Korrelationen zwischen LKB und KG, wobei im zweiten sprachlichen Test BNT in der Stichprobe LKB-AD weniger deutlichere Assoziationen gefunden wurden. Dies lässt Rückschlüsse auf den Schweregrad des Verfahrens und der Pathologie zu. Bei Regionen, die bei Gedächtnisprozessen herausragende Funktionen einnehmen, wie zum Beispiel der Hippocampus, der Parahippocampus und weitere Teile des Medialen Temporallappens, war auch hier eine häufige Reduktion der grauen Substanzdichte zu beobachten. Im TMT A und TMT B sind im Vergleich zu der Stichprobe LKB-AD eine deutlich höhere Zahl von betroffenen Regionen zu verzeichnen. Hingegen gab es keinerlei Zusammenhänge im WMS-R-Untertest Zahlenspanne vorwärts.

4.3.2.4 Patienten mit AD und Kontrollpersonen (AD-KG)

In diesem Abschnitt werden nun die Ergebnisse der errechneten neuropsychologischen Assoziationskarten für die Stichprobe der Patienten mit einer AD und den gesunden Kontrollpersonen (AD-KG) nach dem gleichen Schema vorgestellt.

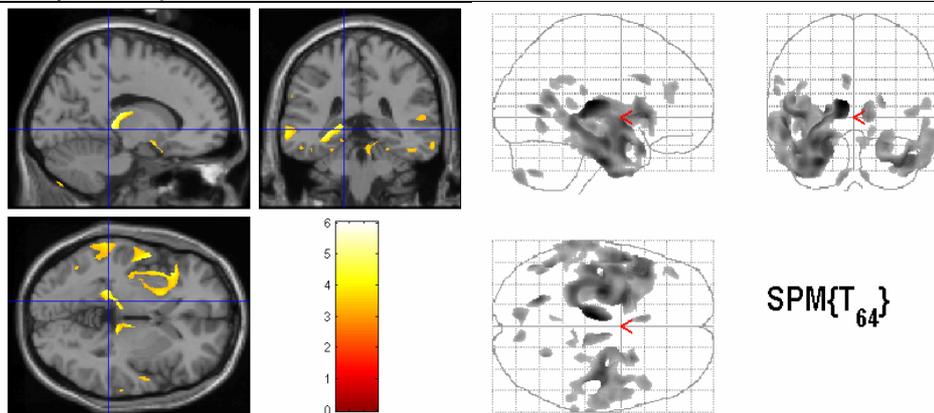
Im Unterschied zu den vorherigen Ergebnissen wird jetzt ausschließlich die Stichprobe der Patienten mit manifesten pathologischen Prozessen direkt der Stichprobe mit gesunden, physiologischen kognitiven Status gegenübergestellt.

Im Vergleich zu den Ergebnissen der zwei vorherigen Abschnitte lieferte die Zusammenhangsanalyse zwischen den Ergebnissen des CERAD-Untertests **Wortflüssigkeit** (verbale Produktionsfähigkeit) und der **grauen Substanzdichte** bei der Stichprobe AD-KG deutlich mehr signifikante Regionen, die eine signifikante Assoziation zwischen abnehmender Leistung in der Wortflüssigkeit und einer abnehmenden GM-Dichte darstellten (siehe Tabelle 4.58). Dabei bildete der linke vordere Thalamuskern eine höchstsignifikante Korrelation (T-Wert= 6.01). Unter anderem waren noch eine hohe Anzahl von Regionen der linken und rechten Hirnhemisphäre, wie beispielsweise der rechte Gyrus frontalis inferior, der rechte Pulvinar und der linke Gyrus lingualis, betroffen. Speziell der Gyrus lingualis als Teil des Sehzentrums im Occipitallappen nimmt unter anderem eine wichtige Funktion bei der Worterkennung ein.

Tabelle 4.58 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte (gm)* bei Patienten mit einer beginnenden Alzheimer Demenz im Vergleich zu den gesunden, kognitiv unbeeinträchtigten Kontrollpersonen in der **Stichprobe AD-KG** bei abnehmender Leistung im Untertest CERAD **Wortflüssigkeit**

(height threshold $T \ 3.22$, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Linker vorderer Thalamuskern	38249 (163)	6.01	-8 -23 11
Rechter Gyrus frontalis inferior	9861	5.12	37 -16 -36
Linker Gyrus lingualis (BA 18)	618	4.98	-22 -64 6
Rechter Pulvinar	860	4.34	12 -29 1
Rechter Gyurs Cinguli	321	4.13	23 -58 13
Linker anteriore Gyrus Cinguli	198	4.12	-6 18 29
Linkes Cerebellum	161	4.08	-47 -70 -43
Rechter Gyrus frontalis inferior	609	3.85	45 20 3
Linker Gyrus temporalis superior	486	3.59	-61 -29 20
Rechter Gyrus temporalis medius	145	3.59	66 -36 -16

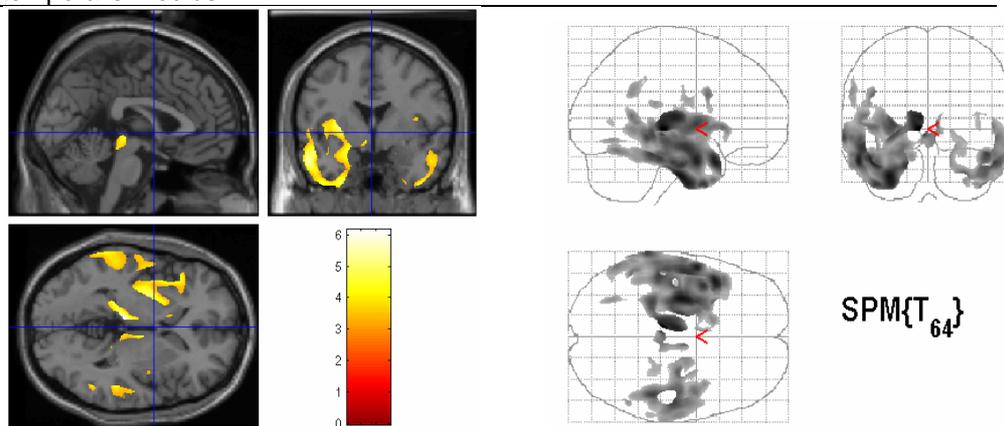


Auch beim zweiten, sprachlichen CERAD-Untertest **Boston Naming Test** (Benennung) zeigten sich im Vergleich zur CERAD-Wortflüssigkeit in der Gruppe der LKB-AD und LKB-KG deutlich mehr signifikante Regionen, die einen Zusammenhang zwischen Testleistung und **grauer Substanzdichte** zulassen. Der linke Gyrus parahippocampalis (T-Wert= 6.15) und der rechte Gyrus temporalis inferior (T-Wert= 5.14) erwiesen sich dabei als höchstsignifikante neuronale Strukturen. Insgesamt waren überwiegend Regionen der linken Hirnhemisphäre mit einer abnehmenden Testperformanz und einer Reduktion der GM-Dichte assoziiert (siehe Tabelle 4.59).

Tabelle 4.59 Neuroanatomische Strukturen zeigen in wenigen Regionen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte (gm)* bei Patienten mit einer beginnenden Alzheimer Demenz im Vergleich zu den gesunden, kognitiv unbeeinträchtigten Kontrollpersonen in der **Stichprobe AD-KG** bei abnehmender Leistung im Untertest **CERAD Boston Naming Test (BNT)**

(height threshold $T \ 3.22$, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Linker Gyrus parahippocampalis	51797 (1493)	6.15	-7 -26 0
Rechter Gyrus temporalis inferior	14361 (253)	5.14	46 -34 -20
Linker Gyrus frontalis inferior (BA 44 "Broca-Areal)	402	4.47	-44 8 27
Linke Area supramarginalis (BA 40)	398	3.96	-60 -49 31
Linker Gyrus temporalis superior (BA 22)	220	3.90	-46 -33 21
Rechter Gyrus temporalis medius	138	3.86	52 -53 0

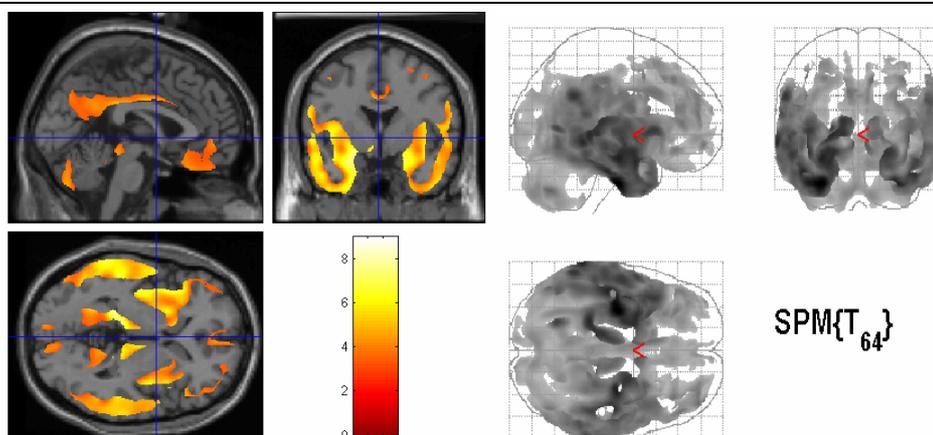


Ein ähnliches Bild wie bei der Gesamtstichprobe bietet die Korrelationsberechnung zwischen dem **MMSE**-Gesamtscore und der **grauen Substanzdichte** in der Stichprobe **AD-KG**. Auch hier waren rechts- und linkshemisphärisch viele Regionen signifikant auf einen Zusammenhang zwischen abnehmender Testleistung und GM-Dichte. Hierbei erwies sich ebenfalls der linke Gyrus Parahippocampalis (T-Wert= 8.95) sowie der rechte Gyrus parahippocampalis (T-Wert= 7.88) als höchstsignifikante neuronale Struktur. Hinzu zeigten sich der rechte Pulvinar, Teile des rechten Cerebellums und mehrere Regionen des rechten Frontallappens als signifikant (siehe Tabelle 4.60).

Tabelle 4.60 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte* (gm) bei Patienten mit einer beginnenden Alzheimer Demenz im Vergleich zu den gesunden, kognitiv unbeeinträchtigten Kontrollpersonen in der **Stichprobe AD-KG** bei abnehmender Leistung im Untertest **CERAD Mini Mental State Examination (MMSE)**

(height threshold T 3.22, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Linker Gyrus parahippocampalis (BA 36/BA 20)	308758 (79641)	8.95	-31 -13 -37
Rechter Gyrus parahippocampalis	49971 (3733)	7.88	31 -14 -36
Rechter Pulvinar	2942	5.95	15 -30 2
Linker Gyrus frontalis medius (BA 6)	106	5.32	-42 7 44
Rechter Gyrus frontalis medius	293	5.20	44 18 32
Rechter Gyrus frontalis medialis	129	4.55	6 63 19
Rechter Gyrus frontalis inferior	403	3.84	30 35 -11
Rechter Gyrus frontalis superior	241	3.77	9 49 41
Rechtes Cerebellum	138	3.52	12 -43 -52

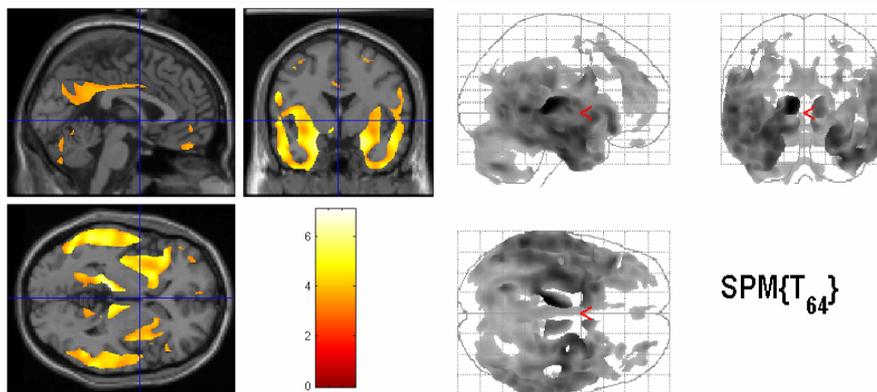


Die neuropsychologische Assoziationskarte aus der Stichprobe AD-KG zur Überprüfung auf einen Zusammenhang zwischen dem CERAD-Untertest **Wortliste unmittelbar** und der **grauen Substanzdichte** ergab ebenfalls mehrere signifikante Regionen. Es bestand sogar eine höchstsignifikante Korrelation zwischen abnehmender Leistung in diesem CERAD-Untertest und einer Abnahme der GM-Dichte für den linken Pulvinar (siehe Tabelle 4.61). Unter anderem ergaben sich auch signifikante Ergebnisse für den linken und rechten Gyrus parahippocampalis.

Tabelle 4.61 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte (gm)* bei Patienten mit einer beginnenden Alzheimer Demenz im Vergleich zu den gesunden, kognitiv unbeeinträchtigten Kontrollpersonen in der **Stichprobe AD-KG** bei abnehmender Leistung im Untertest **CERAD Wortliste unmittelbar**

(height threshold $T \ 3.22$, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

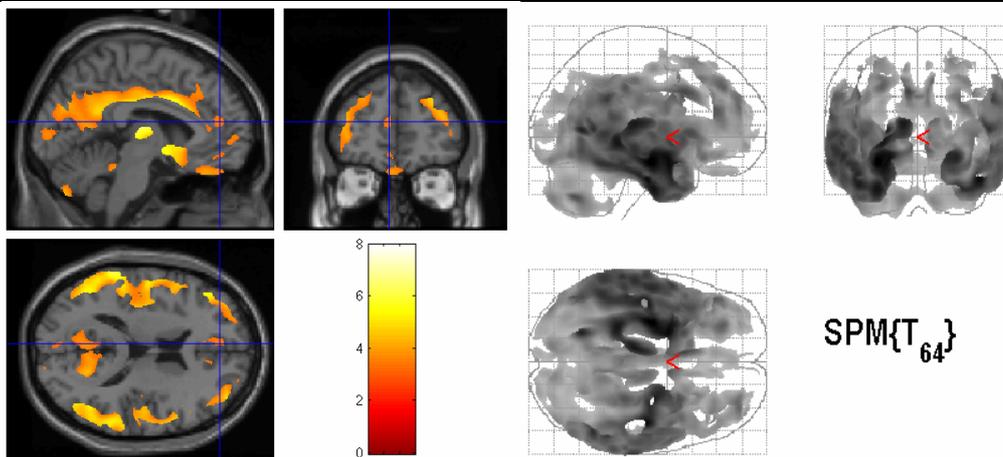
Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Linker Pulvinar	243174 (38049)	7.08	-10 -26 7
Rechter Gyrus parahippocampalis	1482	6.48	21 -28 1
Linker Gyrus parahippocampalis	2163	5.42	-32 -13 -37
Rechtes Cerebellum	2732	4.74	44 -70 -45
Linker Gyrus temporalis medius (BA 8)	8274	4.65	-26 24 44
Rechter Gyrus temporalis medius	1776	4.64	28 24 44
Rechter Gyrus frontalis inferior	293	3.74	46 9 30



Beim Vergleich zwischen dem verzögerten Abruf dieser Wortliste (CERAD-Untertest **Wortliste verzögert**) und der **grauen Substanzdichte** in der Stichprobe AD-KG zeigten sich ebenfalls höchstsignifikante und signifikante Assoziationen. Dabei bestand hier besonders ein Zusammenhang zwischen abnehmender GM-Dichte des linken Hippocampus (T-Wert= 7.94) mit einer abnehmenden Leistung bei diesen mnestisch anspruchsvollen Subtests der CERAD-Testbatterie im Vordergrund (siehe Tabelle 4.62).

Tabelle 4.62 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte (gm)* bei Patienten mit einer beginnenden Alzheimer Demenz im Vergleich zu den gesunden, kognitiv unbeeinträchtigten Kontrollpersonen in der **Stichprobe AD-KG** bei abnehmender Leistung im Untertest CERAD **Wortliste verzögert** (height threshold T 3.22, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Linker Hippocampus	308077 (79326)	7.94	-29 -12 -18
Rechter Thalamus	2409	5.32	11 -18 12
Rechter Gyrus frontalis inferior	293	5.04	40 10 32
Rechter Gyrus frontalis medialis	148	3.94	7 33 53
Linker Gyrus frontalis medialis (BA 10)	206	3.77	-5 62 2
Linker Gyrus frontalis medialis (BA 9)	572	3.58	-5 47 16
Rechter Gyrus Cinguli	104	3.56	11 38 15
Linker Gyrus frontalis medialis (BA 11)	107	3.32	-4 47 -12

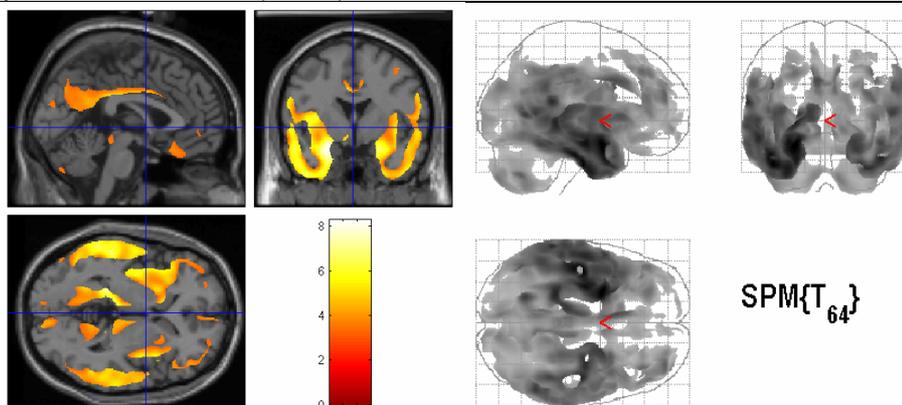


Ebenfalls höchstsignifikante Assoziationen lieferte die Analyse der Behaltensrate der CERAD-Wortliste im Verhältnis zur **grauen Substanzdichte** in der AD-KG-Stichprobe. Hier erwies sich unter anderem eine Korrelation zwischen einer abnehmenden Leistung in der **Wortliste Behaltensrate** und einer Reduktion der GM-Dichte im linken Gyrus parahippocampalis sowie im linken und rechten Medialen Temporallappens als signifikant (siehe Tabelle 4.63).

Tabelle 4.63 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte* (gm) bei Patienten mit einer beginnenden Alzheimer Demenz im Vergleich zu den gesunden, kognitiv unbeeinträchtigten Kontrollpersonen in der **Stichprobe AD-KG** bei abnehmender Leistung im Untertest CERAD **Wortliste Behaltensrate (Savings)**

(height threshold T 3.22, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Linker Gyrus parahippocampalis	305686 (76720)	8.26	-25 2 -20
Rechter Gyrus temporalis inferior	38701 (151)	7.12	45 -15 -3
Rechter Gyrus frontalis inferior	293	5.40	40 10 33
Rechter Pulvinar	1935	4.48	10 -26 -2
Rechter Cuneus	1988	4.48	12 -95 3
Rechter Gyrus frontalis medialis	455	4.10	4 55 -1
Linker Gyrus frontalis superior	319	4.05	-17 63 -13
Rechter Gyrus frontalis medius	133	3.91	42 3 54
Linker Gyrus frontalis medius (BA 11)	203	3.56	-32 38 -12

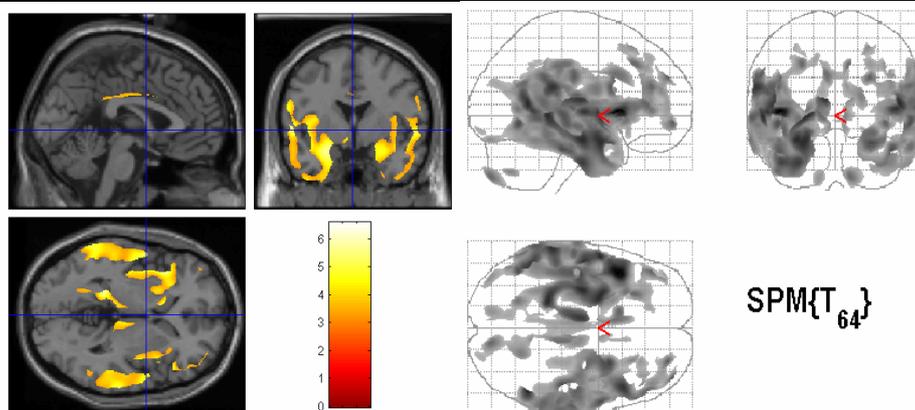


Die Analyse des Zusammenhangs zwischen **grauer Substanzdichte** und Diskriminationsfähigkeit von neuen und alten (schon gelernten) Wörtern wurde mittels des CERAD-Untertests **Diskriminationsrate** durchgeführt. Im Vergleich zu der Gesamtstichprobe fanden sich hier in der Stichprobe AD-KG ebenfalls signifikante bis höchstsignifikante Korrelationen zwischen abnehmenden Leistungen in diesem Unterscheidungstest und einer GM-Reduktion. Insbesondere die linke Insula (T-Wert= 6.58) und der rechte Gyrus temporalis medius (T-Wert= 5.76) bildeten höchstsignifikante Assoziationen (siehe Tabelle 4.64).

Tabelle 4.64 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte* (gm) bei Patienten mit einer beginnenden Alzheimer Demenz im Vergleich zu den gesunden, kognitiv unbeeinträchtigten Kontrollpersonen in der **Stichprobe AD-KG** bei abnehmender Leistung im Untertest CERAD **Wortliste Diskriminationsfähigkeit (-rate)**

(height threshold T 3.22, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Linke Insula	86291 (2289)	6.58	-43 16 4
Rechter Gyrus temporalis medius	51652 (379)	5.76	49 -55 10
Linker Hippocampus	5879	5.71	-30 -13 -18
Rechtes Cerebellum	1031	4.65	12 -83 -47
Rechter Gyrus Cinguli	5606	4.61	10 -26 40
Linkes Cerebellum	284	4.25	-47 -68 -44
Rechter Thalamus	1220	4.21	7 -22 0
Rechter Gyrus frontalis medius	1110	4.19	26 26 54
Rechter Gyrus frontalis inferior	210	3.93	44 18 32
Linker Gyrus frontalis inferior	168	3.70	-31 19 54

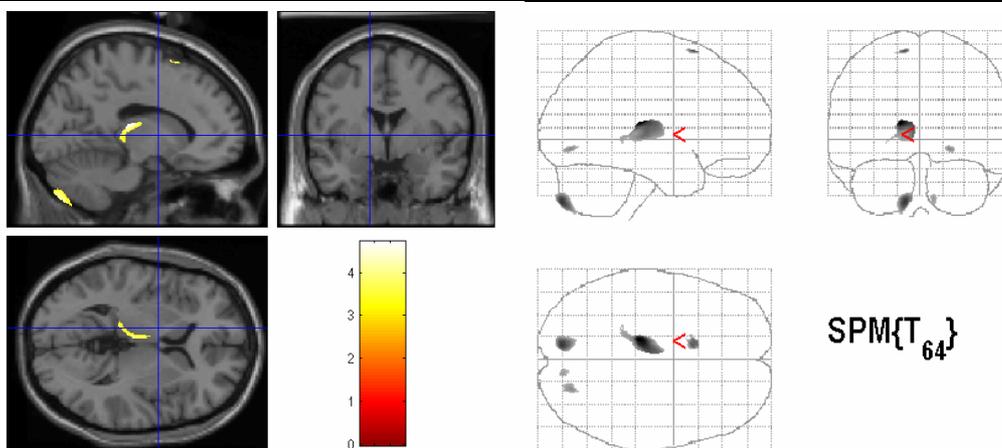


Die Berechnung der neuropsychologischen Assoziationskarte zur Analyse des Zusammenhangs zwischen **konstruktiver Praxis** und der **grauen Substanzdichte** ergab in der Stichprobe AD-KG signifikante Ergebnisse im linken Thalamus, linken Cerebellum und Teilen des linken Frontallappens. Weiterhin bestand eine leichte Korrelation zwischen abnehmenden Leistungen im CERAD-Untertest konstruktive Praxis und GM-Substanzabnahme im rechten Cerebellum und rechten Cuneus (siehe Tabelle 4.65).

Tabelle 4.65 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte (gm)* bei Patienten mit einer beginnenden Alzheimer Demenz im Vergleich zu den gesunden, kognitiv unbeeinträchtigten Kontrollpersonen in der **Stichprobe AD-KG** bei abnehmender Leistung im Untertest CERAD **Konstruktive Praxis unmittelbar**

(height threshold $T \geq 3.22$, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

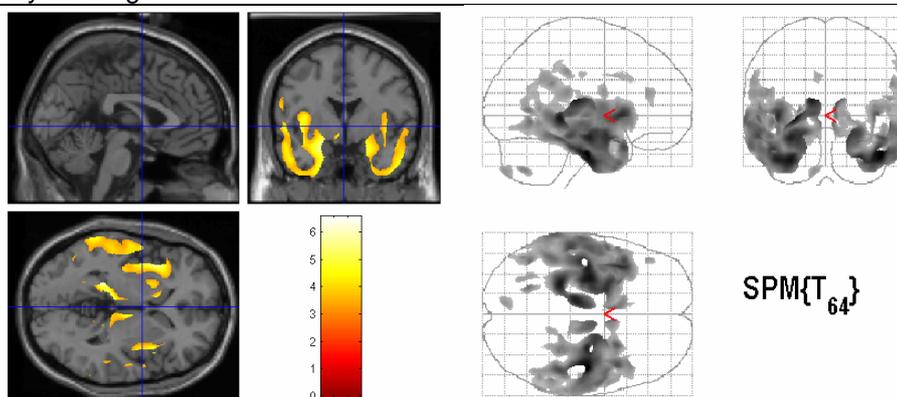
Anatomische Strukturen	cluster gröÙe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Linker Thalamus	1490	4.71	-14 -25 13
Linkes Cerebellum	707	4.26	-11 -83 -46
Linker Gyrus frontalis superior (BA 6)	107	4.04	-11 14 67
Rechter Cuneus	113	3.65	22 -77 -7
Rechtes Cerebellum	107	3.47	10 -82 -44



Die in der Stichprobe AD-KG durchgeführte Korrelationsberechnung zwischen der **grauen Substanzdichte** und dem CERAD-Untertest zum figuralen Gedächtnis, **Konstruktive Praxis Abruf**, ergab höchstsignifikante Zusammenhänge, insbesondere im rechten Cerebellum (T-Wert= 6.56) und linken Gyrus parahippocampalis (T-Wert= 6.15). Darüber hinaus wurden signifikante Korrelationen zwischen einer abnehmenden Testleistung und der GM-Dichte unter anderem im linken Hippocampus, rechten Thalamus und linken Cerebellum ermittelt (siehe Tabelle 4.66).

Tabelle 4.66 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte (gm)* bei Patienten mit einer beginnenden Alzheimer Demenz im Vergleich zu den gesunden, kognitiv unbeeinträchtigten Kontrollpersonen in der **Stichprobe AD-KG** bei abnehmender Leistung im Untertest CERAD **Konstruktive Praxis verzögert (Abruf)** (height threshold T 3.22, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

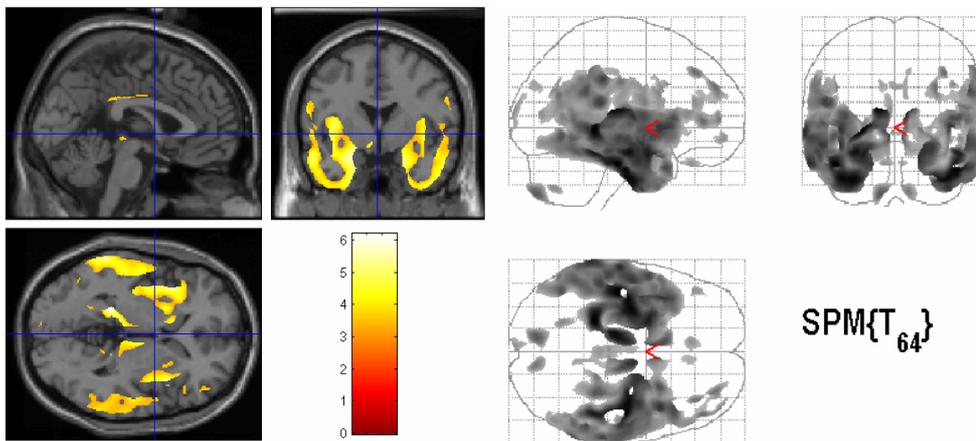
Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Rechtes Cerebellum	31279 (2404)	6.56	44 -14 -33
Linker Gyrus parahippocampalis (BA 36)	67000 (6912)	6.15	-30 -13 -36
Linker Hippocampus	1808	6.10	-24 -37 -1
Rechter Thalamus	1606	4.97	9 -13 11
Linker Gyrus temporalis medius	321	4.46	-22 -62 5
Linkes Cerebellum	214	4.26	-47 -65 -45
Rechter Lobus parietalis inferior	2555	4.24	54 -43 28
Rechter Gyrus temporalis transversalis	350	4.06	53 -16 14
Rechter Gyrus temporalis medius	455	4.01	51 -54 7
Linker Gyrus postcentralis	211	3.97	-59 0 10
Linker Gyrus frontalis medius (BA 46)	264	3.94	-45 35 20
Linker Gyrus Cinguli	125	3.71	-5 8 33



Ebenfalls deutliche Ergebnisse lieferte die neuropsychologische Assoziationskarte zwischen dem CERAD-Untertest **Konstruktive Praxis Behaltensrate** und der **grauen Substanzdichte**. Hier zeigte sich für die Stichprobe der AD-KG eine höchstsignifikante Korrelation zwischen abnehmender Testleistung und Reduktion der GM-Dichte im linken Gyrus temporalis inferior (T-Wert= 6.20) und im rechten Gyrus temporalis superior (T-Wert= 6.06). Darüber hinaus waren noch weitere signifikante Zusammenhänge in Regionen der linken und rechten Hirnhemisphäre zu erkennen (siehe Tabelle 4.67).

Tabelle 4.67 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte (gm)* bei Patienten mit einer beginnenden Alzheimer Demenz im Vergleich zu den gesunden, kognitiv unbeeinträchtigten Kontrollpersonen in der **Stichprobe AD-KG** bei abnehmender Leistung im Untertest CERAD **Konstruktive Praxis Behaltensrate (Savings)** (height threshold T 3.22, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Linker Gyrus temporalis inferior (BA 20)	86871 (10608)	6.20	-43 -20 -27
Rechter Gyrus temporalis superior	58471 (4652)	6.06	45 -15 -31
Rechter Thalamus	1868	5.39	8 -8 8
Linkes Cerebellum	707	4.79	-10 -79 -49
Rechter Gyrus temporalis medius	1001	4.49	36 35 42
Rechter Gyrus frontalis inferior	123	4.29	44 18 32
Rechtes Cerebellum	435	4.28	10 -81 -46
Linker Cuneus (BA 19)	318	4.01	-4 -97 12
Linker Gyrus frontalis medius	319	3.95	-45 35 19

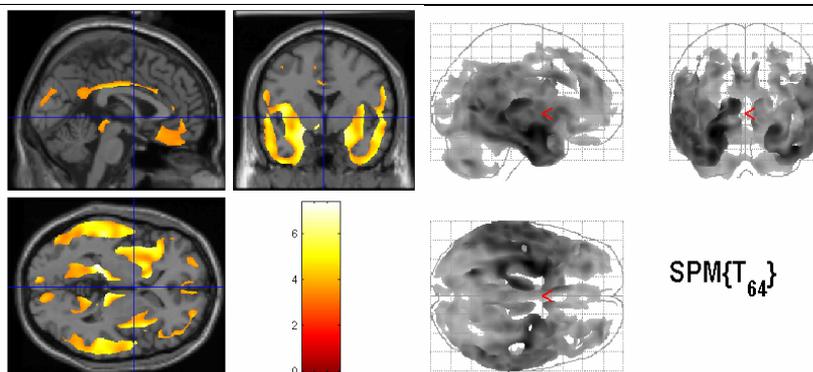


Ein ebenfalls sehr ausgeprägtes Muster an Assoziationen ergaben die Zusammenhangsanalysen zwischen dem WMS-R-Untertest **Logisches Gedächtnis I** und der **grauen Substanzdichte** in der AD-KG-Stichprobe. Hier bestand eine höchstsignifikante Korrelation zwischen abnehmender Testleistung und einer Abnahme der GM-Dichte im linken Hippocampus (T-Wert= 7.35) und linken Gyrus Cinguli (T-Wert= 5.50). Ebenfalls signifikant erwiesen sich unter anderem Regionen des rechten Gyrus hippocampalis sowie rechten und linken Cerebellums (siehe Tabelle 4.68).

Tabelle 4.68 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte (gm)* bei Patienten mit einer beginnenden Alzheimer Demenz im Vergleich zu den gesunden, kognitiv unbeeinträchtigten Kontrollpersonen in der **Stichprobe AD-KG** bei abnehmender Leistung im Untertest **WMS-R Logisches Gedächtnis I (unmittelbar)**

(height threshold T 3.25, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Linker Hippocampus	233674 (40123)	7.35	-25 -33 -2
Rechter Gyrus temporalis superior	1897	6.37	33 10 -21
Rechter Gyrus hippocampalis	2449	5.62	28 -31 -1
Linker Gyrus Cinguli	13527 (676)	5.50	-8 15 34
Rechter Gyrus frontalis medius	293	4.60	44 18 32
Linker Gyrus frontalis medius	141	4.53	-43 8 41
Rechtes Cerebellum	4104	4.47	11 -83 -45
Linkes Cerebellum	1649	3.38	-47 -70 -43

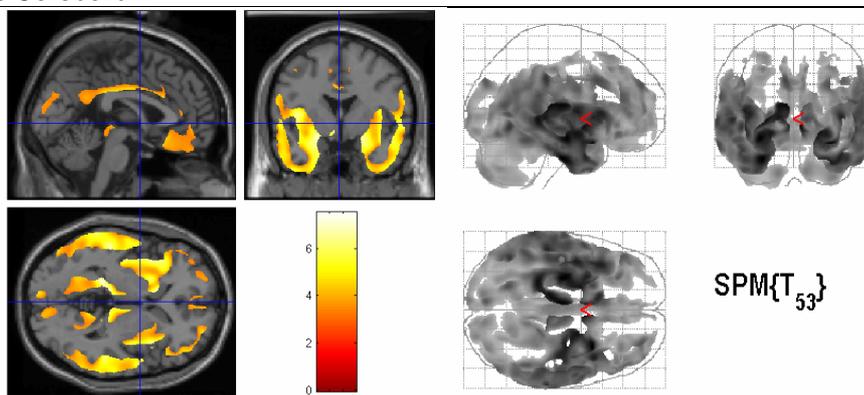


Die Korrelation zwischen der mnestisch anspruchsvollen Aufgabe, dem verzögerten Abruf der zwei Geschichten des WMS-R Untertests Logisches Gedächtnis, und der **grauen Substanzdichte** lieferte höchstsignifikante Zusammenhänge in links- und rechtshemisphärischen Regionen. Hier zeigte sich für die Stichprobe AD-KG vor allem eine höchstsignifikante Assoziation zwischen einer Abnahme von GM-Dichte im rechten Gyrus temporalis superior (T-Wert= 7.51) und linken Gyrus parahippocampalis (T-Wert= 7.40) mit einer abnehmenden Leistung im WMS-R Untertest **Logisches Gedächtnis II** (siehe Tabelle 4.69).

Tabelle 4.69 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte* (*gm*) bei Patienten mit einer beginnenden Alzheimer Demenz im Vergleich zu den gesunden, kognitiv unbeeinträchtigten Kontrollpersonen in der **Stichprobe AD-KG** bei abnehmender Leistung im Untertest **WMS-R Logisches Gedächtnis II (Abruf)**

(height threshold $T\ 3.25$, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Rechter Gyrus temporalis superior	280722 (33039)	7.51	33 10 -21
Linker Gyrus Parahippocampalis (BA 28)	44853 (2282)	7.40	-44 18 32
Rechter Gyrus frontalis medius	293	5.61	43 8 41
Linker Gyrus frontalis medius (BA 8)	161	4.88	-23 -39 -47
Linkes Cerebellum	266	3.52	-10 -79 -14
Rechtes Cerebellum	333	3.49	27 16 -34



Die in der Stichprobe AD-KG durchgeführte Korrelationsberechnung zwischen der **grauen Substanzdichte** und dem WMS-R-Untertest **Zahlenspanne vorwärts** ergab keine höchstsignifikanten Zusammenhänge. Es zeigten sich im Vergleich zu den bisher sehr ausgeprägten Assoziationen zwischen abnehmenden Testleistungen und einer damit verbundenen Abnahme der GM-Dichte lediglich eine leichte Reduktion der grauen Substanzdichte im linken Thalamus (siehe Tabelle 4.70).

Tabelle 4.70 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte (gm)* bei Patienten mit einer beginnenden Alzheimer Demenz im Vergleich zu den gesunden, kognitiv unbeeinträchtigten Kontrollpersonen in der **Stichprobe AD-KG** bei abnehmender Leistung im Untertest WMS-R **Zahlenspanne vorwärts**

(height threshold T 3.25, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

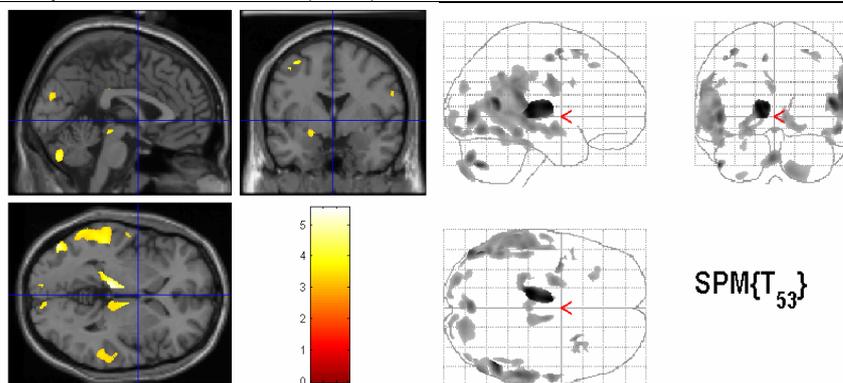
Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Linker Thalamus	2051	4.48	-14 -16 15

Ein deutlich anderes Bild wiesen die Ergebnisse der neuropsychologischen Assoziationskarte zwischen dem WMS-R-Untertest **Zahlenspanne rückwärts** und der **grauen Substanzdichte** für die AD-KG-Stichprobe auf. Bei dieser mnestisch wesentlich anspruchsvolleren Aufgabe aus dem WMS-R stand eine abnehmende Leistung in Zusammenhang mit einer Reduktion der GM-Dichte im linken Thalamus (T-Wert= 5.55), im rechten Gyrus temporalis medius (T-Wert= 5.52) und im linken Gyrus temporalis medius (T-Wert= 4.79). Tabelle 4.71 bietet eine detaillierte Darstellung der Ergebnisse.

Tabelle 4.71 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte (gm)* bei Patienten mit einer beginnenden Alzheimer Demenz im Vergleich zu den gesunden, kognitiv unbeeinträchtigten Kontrollpersonen in der **Stichprobe AD-KG** bei abnehmender Leistung im Untertest WMS-R **Zahlenspanne rückwärts**

(height threshold $T \geq 3.25$, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Linker Thalamus	3228 (1753)	5.55	-13 -26 8
Rechter Gyrus temporalis medius	8593 (128)	5.52	49 -55 12
Linkes Cerebellum	12388 (201)	4.79	-47 -79 1
Rechtes Cerebellum	962	4.39	2 -78 -35
Linker Gyrus frontalis medius (BA 6)	176	4.24	-36 -2 56

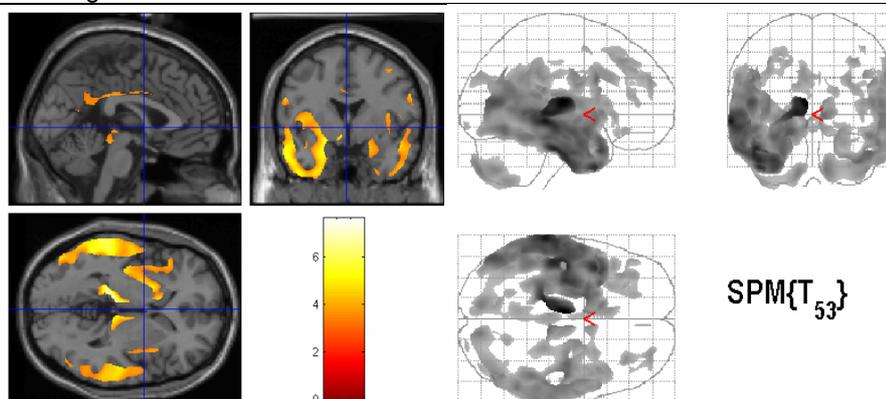


In der Untersuchung zum Zusammenhang zwischen dem **Uhrentest** und der **grauen Substanzdichte** in der AD-KG-Stichprobe zeigte sich ebenfalls ein sehr deutliches Muster an Assoziationen. Die Analyse ergab höchstsignifikante Resultate im linken Gyrus temporalis medius (T-Wert= 7.62) und im rechten Gyrus temporalis inferior (T-Wert= 5.27). Ebenfalls signifikante Ergebnisse für eine Assoziation zwischen abnehmender Leistung im Uhrentest und GM-Dichte zeigten sich für weitere Regionen der linken und rechten Hirnhemisphäre (siehe Tabelle 4.72).

Tabelle 4.72 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte (gm)* bei Patienten mit einer beginnenden Alzheimer Demenz im Vergleich zu den gesunden, kognitiv unbeeinträchtigten Kontrollpersonen in der **Stichprobe AD-KG** bei abnehmender Leistung im **Uhrentest**

(height threshold $T \geq 3.25$, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Linker Gyrus frontalis medius	95073 (2283)	7.62	-5 -17 10
Rechter Gyrus temporalis inferior	42612 (324)	5.27	45 -15 -31
Rechter Thalamus	1936	5.10	9 -29 -1
Rechtes Cerebellum	5263	4.75	11 -84 -45
Linkes Cerebellum	3684	4.64	-11 -82 -47
Rechter Gyrus precentralis	4904	4.58	58 -7 32
Linker Gyrus frontalis superior (BA 8)	2856	4.45	-35 31 44
Rechter Gyrus frontalis inferior	293	4.38	40 11 32
Rechter Gyrus frontalis medius	1244	4.35	30 52 29
Linker Gyrus Cinguli	1051	4.26	-8 17 32

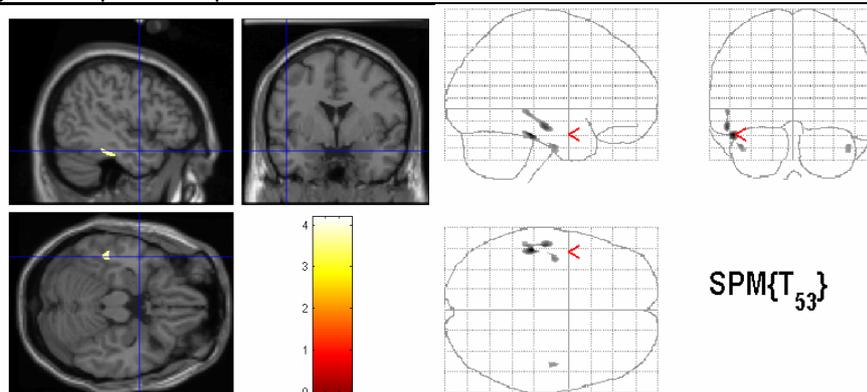


Wie auch schon in den vorherigen Abschnitten beobachtet, lieferte die neuropsychologische Assoziationskarte zum Zusammenhang zwischen **TMT-A** und **grauer Substanzdichte** auch in Stichprobe AD-KG keine höchstsignifikanten Korrelationen. Durchaus noch signifikante Zusammenhänge mit einer abnehmender Leistung im TMT-A und einer Reduktion der GM-Dichte waren in Teilen des linken und rechten Temporallappens zu beobachten (siehe Tabelle 4.73).

Tabelle 4.73 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte (gm)* bei Patienten mit einer beginnenden Alzheimer Demenz im Vergleich zu den gesunden, kognitiv unbeeinträchtigten Kontrollpersonen in der **Stichprobe AD-KG** bei abnehmender Leistung im Untertest TMT **Teil A (Zahlenverbindungstest)**

(height threshold $T \geq 3.25$, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

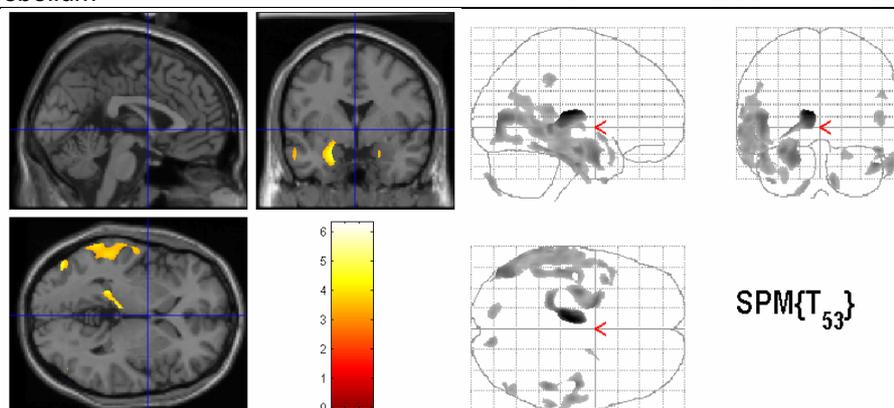
Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Linker Gyrus temporalis inferior (BA 20)	229	4.18	-49 -30 -31
Linker Gyrus temporalis medius (BA 21)	312	3.85	-53 -19 -14
Rechter Gyrus temporalis superior	107	3.47	45 -15 -30



Im Vergleich zu den Korrelationsberechnungen zum Zusammenhang zwischen TMT-A und **grauer Substanzdichte** in der Stichprobe AD-KG ergaben sich beim TMT-B eine Vielzahl von Assoziationen. So lieferte die neuropsychologische Assoziationskarte höchstsignifikante Zusammenhänge zwischen abnehmender Leistung im **TMT-B** und der GM-Dichte im linken Thalamus (T-Wert= 6.31) und linken Cuneus (T-Wert= 4.76). Neben diesen neuronalen Strukturen erwiesen sich unter anderem auch die Region linker Gyrus parahippocampalis sowie linkes und rechtes Cerebellum als signifikant (siehe Tabelle 4.74).

Tabelle 4.74 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte (gm)* bei Patienten mit einer beginnenden Alzheimer Demenz im Vergleich zu den gesunden, kognitiv unbeeinträchtigten Kontrollpersonen in der **Stichprobe AD-KG** bei abnehmender Leistung im Untertest TMT **Teil B (Buchstaben-Zahlenverbindungstest)** (height threshold T 3.25, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Linker Thalamus	1922 (664)	6.31	-8 -19 13
Linker Cuneus	15921 (132)	4.76	-47 -74 8
Linker Gyrus parahippocampalis	3245	4.70	-21 0 -23
Rechter Gyrus temporalis superior	1894	4.48	45 -15 -30
Rechter Gyrus temporalis medius	295	4.34	47 -39 -18
Rechtes Cerebellum	277	4.10	11 -84 -45
Linker Gyrus temporalis inferior (BA 20)	139	3.99	-40 9 -44
Linker Gyrus temporalis superior	291	3.96	-52 7 -8
Linkes Cerebellum	215	3.83	-13 -82 -49



Zusammenfassend ergaben die neuropsychologischen Assoziationskarten für die Stichprobe KG-AD auch höchstsignifikante Zusammenhänge wie teilweise in der Gesamtstichprobe. Diese Beobachtung lässt darauf schließen, dass vor allem die neuronale Struktur der Stichprobe mit den AD-Patienten einen erheblichen Einfluss auf die hohe Anzahl von Regionen mit reduzierter grauer Substanzdichte einnimmt. Gerade durch den Vergleich mit den Berechnungen aus der Stichprobe LKB-AD mit weniger signifikanten Zusammenhängen lässt sich der Rückschluss bilden, dass Patienten mit einer LKB eine Mittelstellung zwischen fortgeschrittenen, manifesten neurodegenerativen Prozessen und gesunden, physiologischen Altersprozessen einnehmen.

4.3.2.5 Patienten mit LKB (LKB-Einzeln)

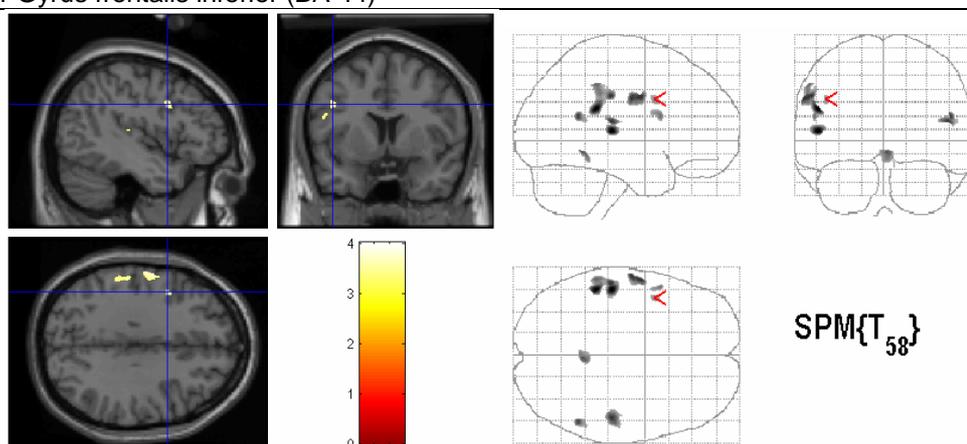
Nach Berechnung der drei zusammengesetzten Stichproben und der damit verbundenen heraus partialisierten Anteilen an gesunden, physiologischen Altersprozessen und pathologischen Vorgängen wird nun im nächsten Schritt eine mögliche Intravarianz in den drei Stichproben LKB, AD und KG genauer beleuchtet. Hierzu wurden ebenfalls neuropsychologische Assoziationskarten erstellt und in der bekannten Reihenfolge aufbereitet.

Die neuropsychologische Assoziationskarte innerhalb der Stichprobe LKB-Einzeln liefert eine signifikante **graue Substanz**dichteminderung in Bezug auf eine abnehmende Leistung im CERAD-Untertest **Wortflüssigkeit** (verbale Produktionsfähigkeit). Davon betroffen waren überwiegend eine Abnahme der GM in Regionen der linken Hirnhemisphäre, wie zum Beispiel der linke Gyrus frontalis medius, der linke Gyrus temporalis superior und der linke Gyrus frontalis inferior (siehe Tabelle 4.75).

Tabelle 4.75 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte (gm)* innerhalb der Gruppe der Patienten mit einer Leichten kognitiven Beeinträchtigung (**Stichprobe LKB-Einzeln**) bei abnehmender Leistung im Untertest **CERAD Wortflüssigkeit**

(height threshold T 3.24, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Linker Gyus frontalis medius (BA 20)	1095	4.01	-50 -37 25
Linker Gyus temporalis superior (BA 42)	528	4.00	-51 -25 8
Linker Gyus Precentralis (BA 6)	488	3.79	-60 -10 33
Rechter Gyus Postcentralis	362	3.79	49 -25 15
Rechter Gyus temporalis superior	194	3.76	51 -51 19
Linker Gyus frontalis inferior (BA 44)	215	3.67	-2 -47 -9

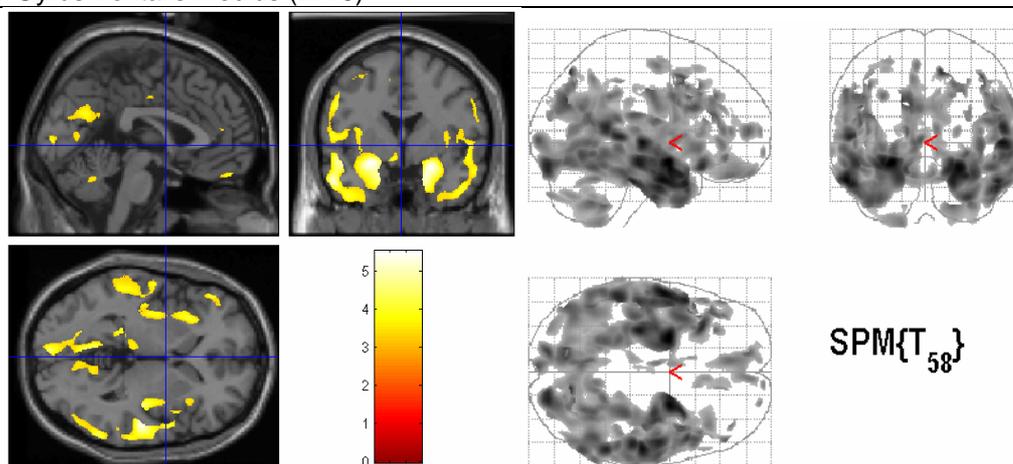


Bei der Betrachtung der neuropsychologischen Assoziationskarte aus der LKB-Einzeln-Stichprobe für das Demenzscreeningverfahren **Mini-Mental-State-Examination (MMSE)** fiel vor allem eine hohe Anzahl von betroffenen Regionen mit einer signifikanten **grauen Substanzdichteminderung** auf, und zwar links- wie rechtshemisphärisch. Hier zeigte sich sogar eine höchstsignifikante GM-Volumenminderung für die Region des linken entorhinalen Cortexes (T-Wert= 5.53). Weitere signifikante Regionen sind aus der Tabelle 4.76 zu entnehmen.

Tabelle 4.76 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte (gm)* innerhalb der Gruppe der Patienten mit einer Leichten kognitiven Beeinträchtigung (**Stichprobe LKB-Einzeln**) bei abnehmender Leistung im Untertest des CERAD **Mini Mental State Examination (MMSE)**

(height threshold T 3.24, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Linker enthorinale Cortex (BA 34)	6937 (870)	5.53	-25 -1 -14
Linker Gyrus frontalis superior (BA 10)	1323	4.42	-13 56 8
Rechtes Cerebellum	4493	4.39	32 -56 -43
Rechter Gyrus frontalis inferior	1247	4.37	50 40 -10
Linker Gyrus frontalis medius (BA 46)	378	4.30	-30 32 33
Linker Gyrus frontalis medius (BA 8)	253	4.29	-40 21 41

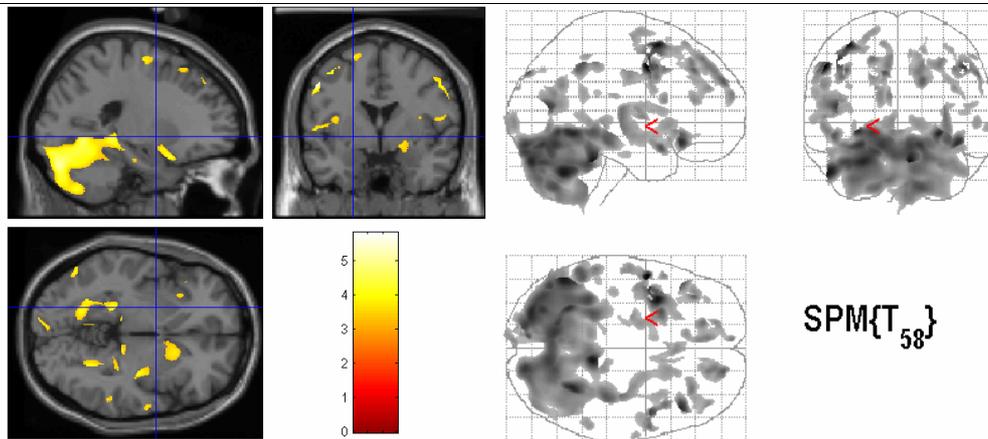


Innerhalb der LKB-Stichprobe zeigte sich ein höchstsignifikanter Zusammenhang zwischen einer **grauen Substanzvolumenminderung** und dem CERAD-Untertest **Wortliste unmittelbar** überwiegend im linken Gyrus frontalis medius (T-Wert= 5.58) und rechten Cerebellum (T-Wert= 5.45). Doch darüber hinaus erwiesen sich auch weitere neuronale Strukturen, wie beispielsweise die rechte Insula und der der linke Gyrus frontalis medius als signifikante Korrelationen zur neuropsychologischen Testleistung (siehe Tabelle 4.77).

Tabelle 4.77 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte (gm)* innerhalb der Gruppe der Patienten mit einer Leichten kognitiven Beeinträchtigung (**Stichprobe LKB-Einzeln**) bei abnehmender Leistung im Untertest **CERAD Wortliste unmittelbar**

(height threshold T 3.24, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Linker Gyrus frontalis medius (BA 9)	814	5.80	-53 1 41
Linker Gyrus frontalis medius (BA 6)	2093 (219)	5.58	-35 8 57
Rechtes Cerebellum	109520 (1323)	5.45	9 -38 -28
Rechter Gyrus frontalis inferior	650	5.13	43 26 -14
Linker Gyrus frontalis inferior (BA 47)	1369	4.69	-26 11 -18
Rechte Insula	4774	4.29	34 -17 5

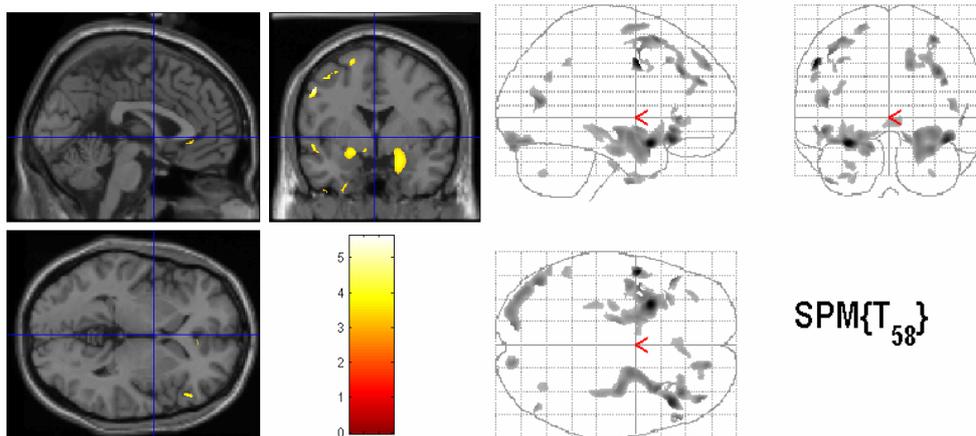


Beim CERAD-Untertest zum Abruf von vorher gelernten Wörtern, **Wortliste verzögert**, ergaben sich zwar keine höchstsignifikanten Assoziationen zwischen abnehmenden Leistungen und einer Abnahme an **grauer Substanzdichte**, doch durchaus noch signifikante Zusammenhänge für Teile des linken und rechten Frontallappens. Eine detaillierte Ergebnisaufzählung liefert die Tabelle 4.78.

Tabelle 4.78 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte (gm)* innerhalb der Gruppe der Patienten mit einer Leichten kognitiven Beeinträchtigung (**Stichprobe LKB-Einzeln**) bei abnehmender Leistung im Untertest **CERAD Wortliste verzögert**

(height threshold T 3.24, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Linker Gyrus frontalis inferior (BA 47)	2686	5.61	-30 11 -18
Linker Gyrus frontalis medius (BA 6)	198	5.60	-53 2 40
Rechter Gyrus frontalis inferior	4754	5.12	42 26 -16
Rechter Gyrus frontalis medius	1200	4.54	35 32 34
Linker Gyrus frontalis medius (BA 9)	1040	4.28	-44 3 46

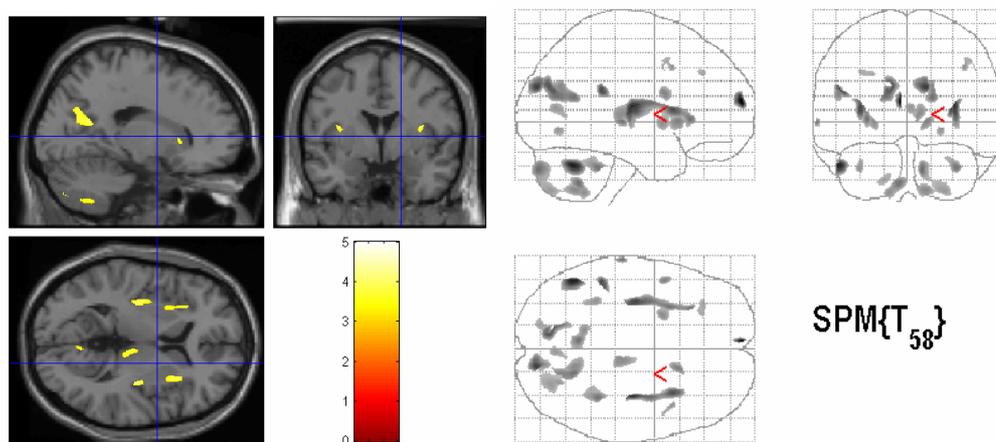


Die Berechnung der neuropsychologischen Assoziationskarte zur Analyse des Zusammenhangs zwischen **konstruktiver Praxis** und der **grauen Substanzdichte** ergab innerhalb der LKB-Stichprobe eine Reihe von signifikanten Ergebnissen für beispielsweise das linke Cerebellum, die linke Insula, der rechte Cuneus und der linke Precuneus. Weitere betroffene Regionen sind aus der Tabelle 4.79 zu entnehmen.

Tabelle 4.79 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte* (*gm*) innerhalb der Gruppe der Patienten mit einer Leichten kognitiven Beeinträchtigung (**Stichprobe LKB-Einzeln**) bei abnehmender Leistung im Untertest CERAD **Konstruktive Praxis unmittelbar**

(height threshold T 3.24, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

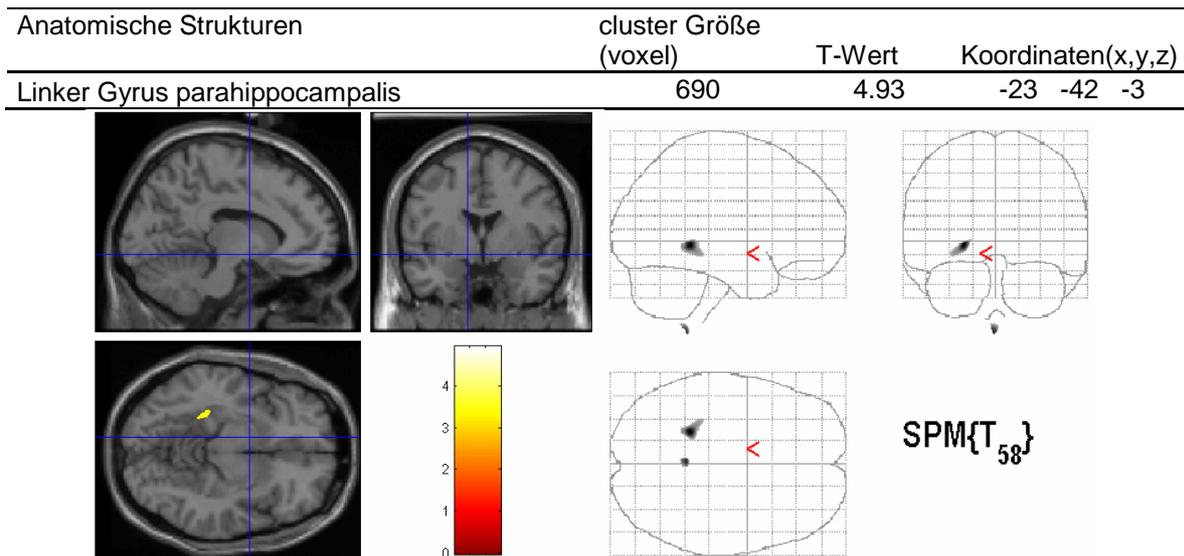
Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Linke Area frontopolaris (BA 10)	204	5.00	-5 63 15
Linkes Cerebellum	878	4.65	-50 -58 -32
Rechte Insula	1256	4.58	34 -16 12
Rechter Cuneus	736	4.41	14 -84 26
Rechter Gyrus temporalis medius	1857	4.32	-34 -14 -16
Linker Area supramarginalis (BA 40)	196	4.28	-48 -38 23
Linker Precuneus (BA 7)	755	4.19	-11 -75 24



Beim CERAD-Untertest zum Abruf von vorher gezeichneten geometrischen Figuren, **Konstruktive Praxis verzögert** (figurales Gedächtnis), ergaben sich wiederum fast keinerlei Zusammenhänge zwischen abnehmenden Leistungen und einer Abnahme an **grauer Substanzdichte**. Es bestand lediglich eine leichte Korrelation im linken Gyrus parahippocampalis (siehe Tabelle 4.80).

Tabelle 4.80 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte (gm)* innerhalb der Gruppe der Patienten mit einer Leichten kognitiven Beeinträchtigung (**Stichprobe LKB-Einzeln**) bei abnehmender Leistung im Untertest **CERAD Konstruktive Praxis verzögert (Abruf)**

(height threshold T 3.24, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)



Und auch die innerhalb der LKB-Stichprobe durchgeführte Korrelationsberechnung zwischen der **grauen Substanzdichte** und dem CERAD-Untertest **Konstruktive Praxis Behaltensrate** ergaben ein sehr ähnliches Bild. Es bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer abnehmenden Testleistung und GM-Dichte für den linken Gyrus parahippocampalis (siehe Tabelle 4.81).

Tabelle 4.81 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte (gm)* innerhalb der Gruppe der Patienten mit einer Leichten kognitiven Beeinträchtigung (**Stichprobe LKB-Einzeln**) bei abnehmender Leistung im Untertest CERAD **Konstruktive Praxis Behaltensrate (Savings)**

(height threshold T 3.20, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

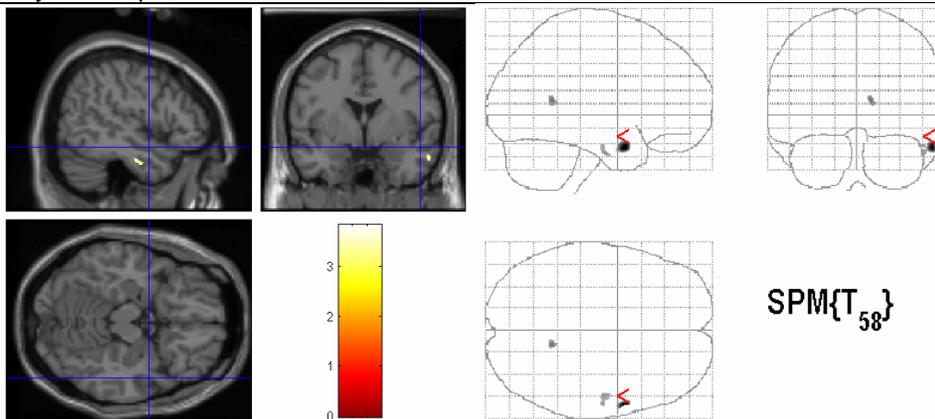
Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Linker Gyrus parahippocampalis	1150	5.27	-25 -40 -2

Die Korrelation des WMS-R-Untertests **Logisches Gedächtnis I** mit der **grauen Substanzdichte** innerhalb der Stichprobe LKB-Einzeln zeigte ein paar wenige signifikante Assoziationen zwischen reduzierter GM-Dichte und abnehmenden Leistungen beim unmittelbaren Reproduzieren der zwei Geschichten des WMS-R-Untertests im rechten Gyrus temporalis medius, rechten Gyrus Cinguli und rechten Gyrus temporalis inferior (siehe Tabelle 4.82).

Tabelle 4.82 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte (gm)* innerhalb der Gruppe der Patienten mit einer Leichten kognitiven Beeinträchtigung (**Stichprobe LKB-Einzeln**) bei abnehmender Leistung im Untertest **WMS-R Logisches Gedächtnis I (unmittelbar)**

(height threshold T 3.24, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Rechter Gyrus temporalis medius	260	3.84	57 6 -25
Rechter Gyrus Cinguli	124	3.48	11 -50 12
Rechter Gyrus temporalis inferior	131	3.38	50 -9 -29

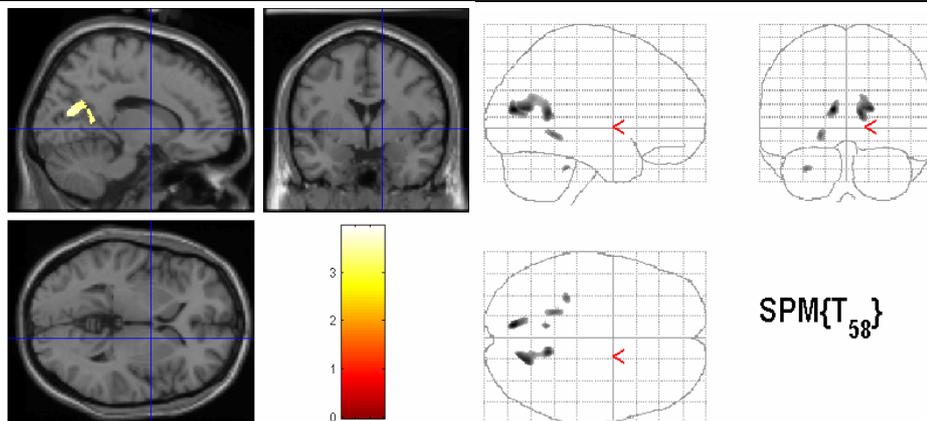


Die Ergebnisse zum Abruf der WMS-R-Geschichten, **Logisches Gedächtnis II**, ergaben ebenfalls signifikante Zusammenhänge. Innerhalb der Gruppe der Patienten mit einer LKB wurde eine signifikante Korrelation zwischen einer abnehmenden Leistung im Logischen Gedächtnis II und der **grauen Substanzdichte** im linken Cuneus und linken Gyrus Cinguli ermittelt (siehe Tabelle 4.83).

Tabelle 4.83 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte* (*gm*) innerhalb der Gruppe der Patienten mit einer Leichten kognitiven Beeinträchtigung (**Stichprobe LKB-Einzeln**) bei abnehmender Leistung im Untertest **WMS-R Logisches Gedächtnis II (Abruf)**

(height threshold T 3.24, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

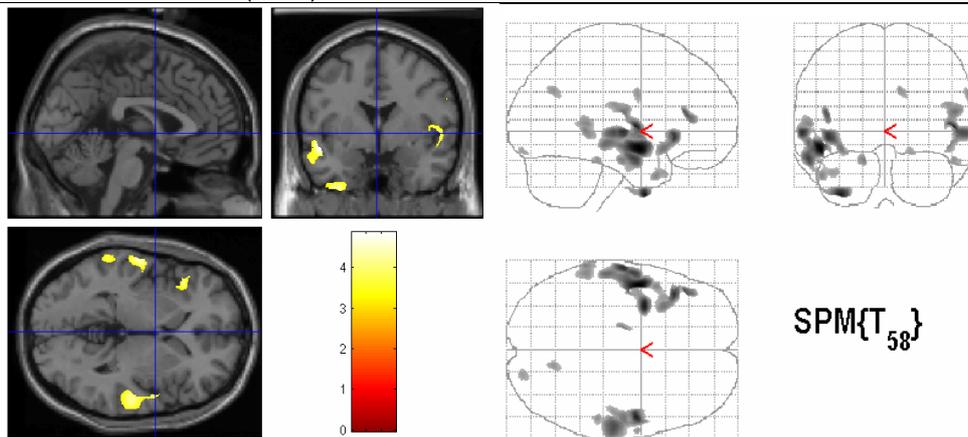
Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Linker Cuneus (BA 19)	568	3.96	-10 -78 15
Rechter Gyrus Cinguli	1594	3.81	12 -51 12
Linker Gyrus Cinguli (BA 30)	311	3.61	-20 -45 -6
Linker Cuneus	438	3.42	-16 -83 23



In der Untersuchung zum Zusammenhang zwischen dem **Uhrentest** und der **grauen Substanzdichte** innerhalb der LKB-Stichprobe lieferte eine höhere Anzahl signifikanter Assoziationen zwischen abnehmenden Leistungen und reduzierter GM-Dichte. Hiervon waren vor allem der linke und rechte Mediale Temporallappen sowie Teile des linken Frontallappens betroffen (siehe Tabelle 4.84).

Tabelle 4.84 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte* (*gm*) innerhalb der Gruppe der Patienten mit einer Leichten kognitiven Beeinträchtigung (**Stichprobe LKB-Einzeln**) bei abnehmender Leistung im **Uhrentest** (height threshold T 3.24, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Linker Gyrus temporalis medius (BA 20)	5363	4.86	-48 -1 -13
Rechter Gyrus temporalis superior	4239	4.59	51 -4 4
Linker Gyrus temporalis inferior (BA 20)	922	4.57	-33 3 -47
Linker Gyrus frontalis inferior (BA 47)	1236	4.39	-42 25 -4
Linker Gyrus frontalis medius (BA 9)	332	4.10	-44 33 15



Ein ganz anderes Muster lieferte hingegen die neuropsychologische Assoziationskarte zum Zusammenhang zwischen **TMT-A** (Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit) und **grauer Substanzdichte** innerhalb der LKB-Gruppe. Hier war lediglich eine signifikante Korrelation im rechten Gyrus frontalis superior zu beobachten (siehe Tabelle 4.85).

Tabelle 4.85 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte (gm)* innerhalb der Gruppe der Patienten mit einer Leichten kognitiven Beeinträchtigung (**Stichprobe LKB-Einzeln**) bei abnehmender Leistung im Untertest **TMT Teil A (Zahlenverbindungstest)**

(height threshold T 3.24, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Rechter Gyrus frontalis superior	670	4.50	14 51 27

Zusammenfassend offenbarten die neuropsychologischen Assoziationskarten für die Stichprobe LKB-Einzeln eine hohe Heterogenität bezüglich der Testleistung und der grauen Substanzdichte. In den meisten Untertests zeigten sich viele signifikante bis sogar höchstsignifikante Zusammenhänge, wie beispielsweise im Uhrentest, der konstruktiven Praxis, der Wortliste und des MMSE-Gesamtscore. Auffallend ist dabei, dass in vielen dieser Untertests sehr häufig neuronale Strukturen mit der Testperfomanz korrelierten, die in wichtige Funktionen von Gedächtnisprozessen involviert sind. Festzuhalten ist in jedem Fall die beobachtete Heterogenität in dieser Gruppe bezüglich Leistungen in den Testverfahren und grauer Substanzdichte. Doch in einigen Subtests spiegelte sich wiederum eine Homogenität innerhalb dieser Stichprobe wider. Boston Naming Test, Wortliste Behaltensrate, Wortliste Diskriminationsrate, Zahlenspanne vor- und rückwärts sowie im TMT-B ergaben sogar keinerlei Zusammenhänge.

4.3.2.6 Patienten mit Alzheimer Demenz (AD-Einzeln)

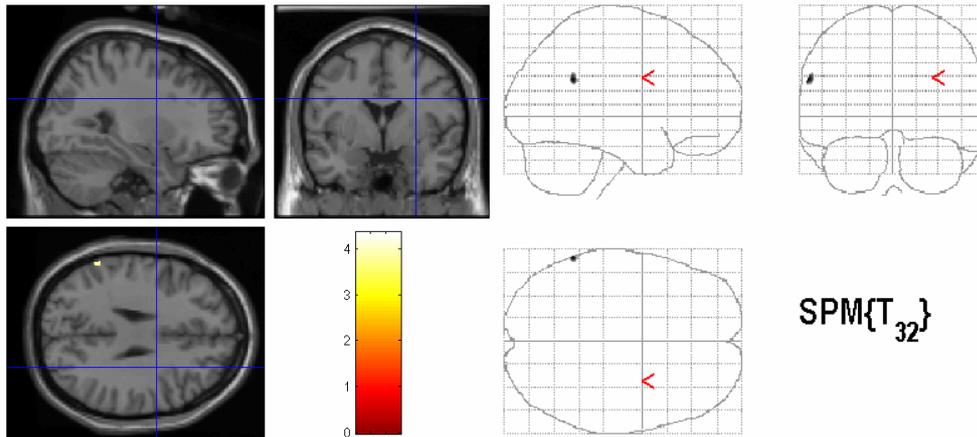
Nachdem nun die neuropsychologischen Assoziationskarten innerhalb der LKB-Gruppe vorgestellt wurden und eine teilweise sehr ausgeprägte Heterogenität in dieser Stichprobe festgestellt werden konnte, wurden im nächsten Schritt die gleichen Korrelationsrechnungen für die Gruppe der Patienten mit einer manifesten, beginnenden AD durchgeführt. Im Folgenden werden die Ergebnisse vorgestellt.

Bei der Betrachtung der neuropsychologischen Assoziationskarte innerhalb der AD-Einzeln-Stichprobe für das Demenzscreeningverfahren **Mini-Mental-State-Examination (MMSE)** fällt vor allem auf, dass im Vergleich zu der Gesamtstichprobe, LKB-AD und AD-KG nur eine einzige neuronale Struktur eine signifikante **grauen Substanzdichteminderung** im Zusammenhang mit einer abnehmenden Leistung im MMSE betroffen waren. Hierbei handelt es sich um einen Teil des linken Parietallappens (siehe Tabelle 4.86).

Tabelle 4.86 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen geringen, lokalen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte* (*gm*) innerhalb der Patienten mit Alzheimer Demenz (**Stichprobe AD-Einzeln**) bei abnehmender Leistung im Untertest des CERAD **Mini-Mental-State-Examination (MMSE)**

(height threshold $T\ 3.37$, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Linker Lobus parietalis inferior (BA 40)	116	4.35	-61 -50 28

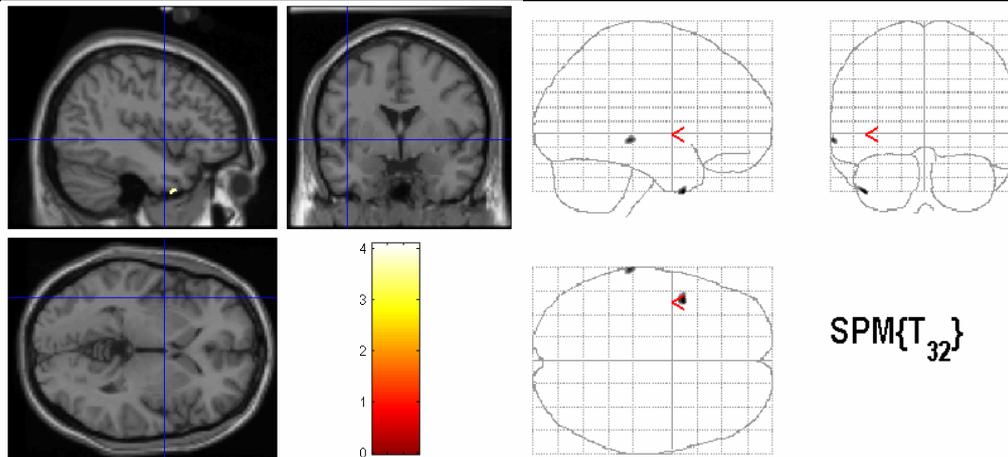


Bei der Überprüfung zwischen der Testleistung im **Uhrentest** und dem Zusammenhang zur **grauen Substanzdichte** innerhalb der AD-Einzeln-Stichprobe kam ein ähnliches Bild zustande. Auch hier existierten lediglich zwei diskrete Korrelationen im linken Gyrus temporalis inferior und linken Gyrus temporalis medius (siehe Tabelle 4.87).

Tabelle 4.87 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen geringen, lokalen signifikanten Verlust der grauen Substanzdichte (gm) innerhalb der Patienten mit Alzheimer Demenz (**Stichprobe AD-Einzeln**) bei abnehmender Leistung im **Uhrentest**

(height threshold $T \geq 3.37$, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Linker Gyrus temporalis inferior (BA 20)	102	4.09	-43 8 -42
Linker Gyrus temporalis medius (BA 21)	120	3.90	-66 -31 -4



Zusammenfassend erhärten die neuropsychologischen Assoziationskarten für die Stichprobe AD-Einzeln eine bestehende hohe Heterogenität innerhalb der LKB-Stichprobe. Es konnten lediglich im Untertest MMSE und Uhrentest diskrete Zusammenhänge zwischen abnehmender Testleistung und abnehmender grauer Substanzdichte ermittelt werden, was wiederum für eine hohe Homogenität innerhalb der AD-Gruppe spricht. In allen anderen Subtests ergaben sich keinerlei Assoziationen zwischen neuropsychologischer Testperformanz und GM-Dichte.

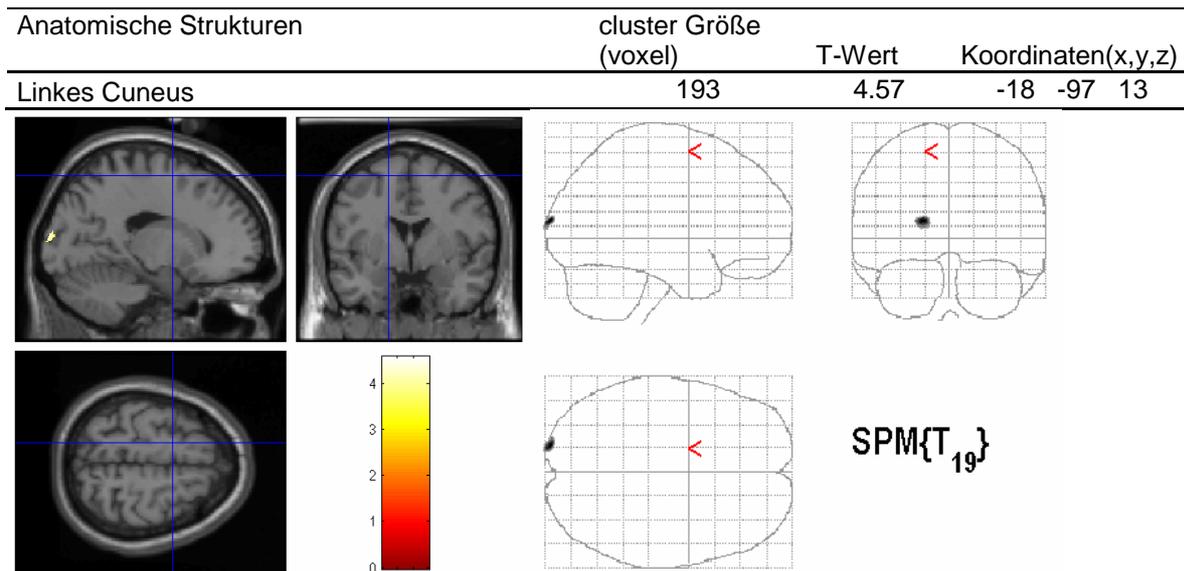
4.3.2.7 Kontrollpersonen (KG-Einzeln)

Bevor im nächsten Abschnitt die Ergebnisse der Korrelationsrechnungen auf Basis von zuvor ermittelten Faktorwerten dargelegt werden, finden sich in diesem Abschnitt die Resultate für die Gruppe der gesunden, kognitiv unbeeinträchtigten Kontrollpersonen.

Im Vergleich zu den Korrelationsberechnungen zum Zusammenhang zwischen TMT-B und **grauer Substanzdichte** innerhalb der Stichprobe KG-Einzeln konnte nur eine diskrete Assoziation im linken Cuneus ermittelt werden (siehe Tabelle 4.88). Darüber hinaus fanden sich keine weiteren signifikanten Zusammenhänge zwischen Testleistung und GM-Dichte.

Tabelle 4.88 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen geringen, lokalen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte (gm)* innerhalb der gesunden, kognitiv unbeeinträchtigten Kontrollpersonen (**Stichprobe KG-Einzeln**) bei abnehmender Leistung im Untertest **TMT Teil B (Buchstaben-Zahlenverbindungstest)**

(height threshold $T \ 3.58$, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)



Zusammenfassend erhärten auch die neuropsychologischen Assoziationskarten für die Stichprobe KG-Einzeln eine bestehende hohe Heterogenität innerhalb der LKB-Stichprobe. Innerhalb der gesunden Kontrollpersonen wurde ausschließlich im TMT-B ein diskreter Zusammenhang zwischen Testleistung und grauer Substanzdichte gefunden. In allen anderen Untertests wurden keinerlei Unterschiede festgestellt, was für eine hohe Homogenität in der Testperformanz und in den neuronalen Strukturen spricht in der Stichprobe der gesunden Kontrollpersonen schließen lässt.

4.3.3 Faktoranalytische Assoziationskarten

Im nun folgenden Ergebnisabschnitt werden nacheinander die Resultate der faktoranalytischen Assoziationskarten für das verbale, episodische Gedächtnis (Faktor 1), das figurale Gedächtnis (Faktor 2) und die kognitive Flexibilität (Faktor 3) vorgestellt. Faktor 2 entspricht den bereits vorgestellten Ergebnissen des CERAD-Untertests Konstruktive Praxis Abruf, fließt jedoch aus Gründen der Übersicht in diesen Teil der Ergebnisdarstellung mit ein. Im Unterschied zu den vorherigen Präsentationen der neuropsychologischen Assoziationskarten erfolgt die Darstellung hier sequentiell nach den drei ermittelten Faktoren und innerhalb jedes Faktors die Korrelationsberechnungen in der Reihenfolge Gesamtstichprobe, LKB-AD, LKB-KG, AD-KG, LKB-Einzeln, AD-Einzeln und KG-Einzeln. Jedes dieser drei Unterkapitel schließt mit einer kurzen Zusammenfassung der beobachteten Resultate ab.

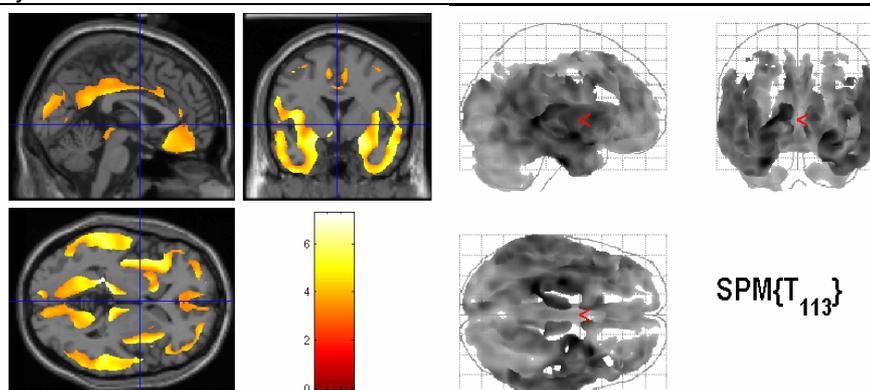
4.3.3.1 Verbales, episodisches Gedächtnis (Faktor 1)

Bei erster Betrachtung der Analyse zum Zusammenhang zwischen **Faktor 1** und der **grauen Substanzdichte** bei der **Gesamtstichprobe** zeigten sich höchstsignifikante Korrelationen in den Regionen des linken Gyrus parahippocampalis (T-Wert= 7.27), des rechten Gyrus temporalis superior (T-Wert= 7.18) und des rechten Pulvinar (T-Wert= 6.08). Darüber hinaus existierten noch in weiteren Regionen der linken und rechten Hirnhemisphäre einen Zusammenhang zwischen abnehmender Leistung im Faktor 1 und einer abnehmenden GM-Dichte (siehe Tabelle 4.89).

Tabelle 4.89 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte* (gm) innerhalb der **Gesamtstichprobe** bei abnehmender Leistung im **Faktor 1 (verbales, episodisches Gedächtnis)**

(height threshold T 3.16, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Linker Gyrus parahippocampalis	352043 (69572)	7.27	-27 -14 -35
Rechter Gyrus temporalis superior	52187 (2399)	7.18	33 10 -21
Rechter Pulvinar	2478 (1227)	6.08	15 -30 2
Rechter Gyrus frontalis inferior	191	5.97	44 17 32
Linker Gyrus precentralis	28	5.31	-52 -1 40
Linkes Cerebellum	60	3.83	-10 -68 57
Rechter Gyrus frontalis medius	125	3.85	42 1 54

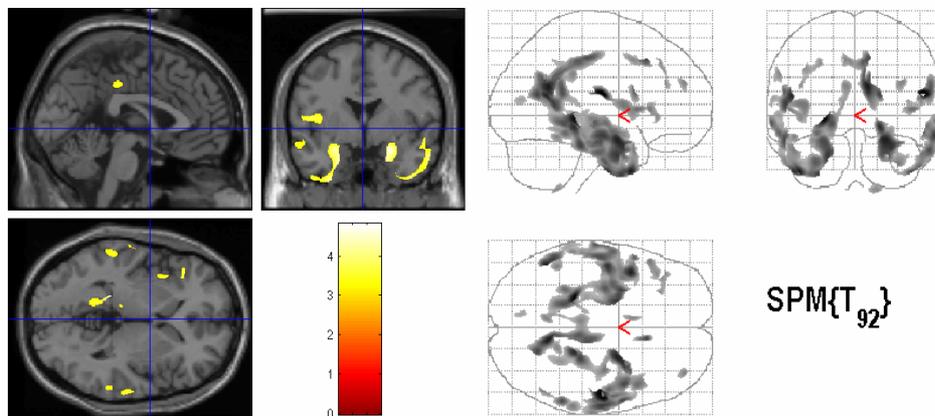


In der faktoranalytischen Assoziationskarte zur Berechnung von möglichen Zusammenhängen zwischen abnehmenden Leistungen im **Faktor 1** und **grauer Substanzdichte** wurde bei der **Stichprobe LKB-AD** ein ähnliches Muster geliefert, doch mit keinen höchstsignifikanten Korrelationen. Durchaus noch signifikante Zusammenhänge fanden sich unter anderem für den linken Hippocampus, rechten Gyrus parahippocampalis, rechten Gyrus temporalis medius und die linke Insula (siehe Tabelle 4.90).

Tabelle 4.90 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte (gm)* bei den Patienten mit einer Leichten kognitiven Beeinträchtigung im Vergleich zu den Patienten mit einer Alzheimer Demenz in der **Stichprobe LKB-AD** bei abnehmender Leistung im **Faktor 1 (verbales, episodisches Gedächtnis)**

(height threshold $T \ 3.18$, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Rechter Gyrus postcentralis	503	4.82	51 -14 18
Linker Hippocampus	16735	4.78	-23 -34 -2
Rechter Gyrus Cinguli	4387	4.54	10 -55 23
Rechter Gyrus parahippocampalis	4834	4.49	23 -1 -19
Rechter Gyrus temporalis medius	6803	4.29	62 -13 -15
Rechter anteriore Gyrus Cinguli	154	4.18	9 22 44
Rechter Gyrus temporalis superior	1325	4.12	58 -44 20
Linke Insula	1484	3.79	-40 4 9
Linker Gyrus frontalis medius	252	3.68	-27 32 41

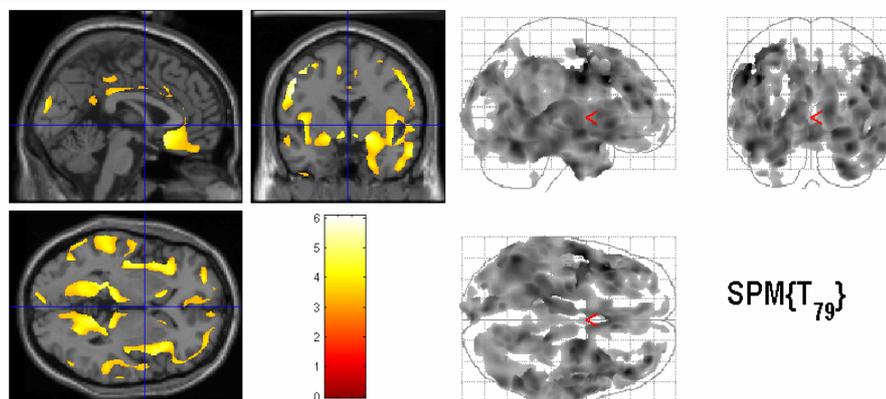


Die in der Stichprobe **LKB-KG** durchgeführte Korrelationsberechnung zwischen der **grauen Substanzdichte** und **Faktor 1** ergab einen höchstsignifikanten Zusammenhang im linken Gyrus frontalis medius (T-Wert= 6.06) für eine abnehmende Testleistung im Faktor 1 und in der GM-Dichte. Es erwiesen sich noch zahlreiche weitere neuronale Strukturen der linken und rechten Hirnhemisphäre als signifikant. Eine detaillierte Übersichte liefert Tabelle 4.91.

Tabelle 4.91 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte (gm)* bei den Patienten mit einer Leichten kognitiven Beeinträchtigung im Vergleich zu gesunden, kognitiv nicht beeinträchtigten Kontrollpersonen in der **Stichprobe LKB-KG** bei abnehmender Leistung im **Faktor 1 (verbales, episodisches Gedächtnis)**

(height threshold T 3.20, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Linker Gyrus frontalis medius	232875 (3423)	6.06	-49 -1 43
Linker Gyrus temporalis superior	250	4.08	-39 5 -46
Rechter Lobus parietalis inferior	170	3.98	32 -65 44
Rechter Gyrus Cinguli	645	3.93	6 -10 53
Linker Gyrus frontalis medialis	564	3.72	-6 63 -15
Linkes Cerebellum	321	3.69	-25 -39 -46
Rechter Gyrus frontalis medialis	540	3.61	7 62 0
Rechtes Cerebellum	161	3.59	28 -40 -46
Linker Gyrus temporalis inferior (BA 20)	138	3.37	-52 -19 -26

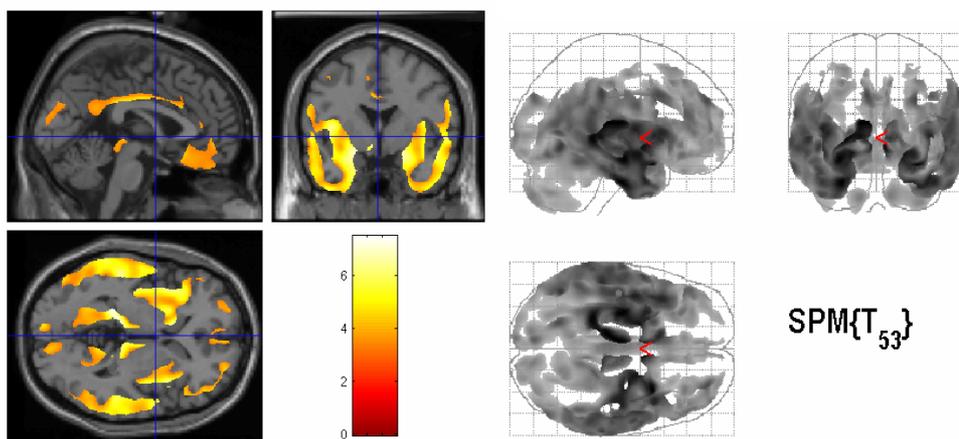


Die faktoranalytische Assoziationskarte aus der Stichprobe **AD-KG** zeigte ebenfalls signifikante bis höchstsignifikante Zusammenhänge zwischen abnehmenden Leistungen in **Faktor 1** und einer abnehmenden **grauer Substanzdichte** auf. Teile des rechten Gyrus temporalis superior (T-Wert= 7.47) erwiesen sich dabei als höchstsignifikant. Darüber hinaus lagen auch signifikante Assoziationen für das linke und rechte Cerebellum sowie für den rechten und linken Frontallappen vor (siehe Tabelle 4.92).

Tabelle 4.92 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte (gm)* bei den Patienten mit einer Alzheimer Demenz im Vergleich zu gesunden, kognitiv nicht beeinträchtigten Kontrollpersonen in der **Stichprobe AD-KG** bei abnehmender Leistung im **Faktor 1 (verbales, episodisches Gedächtnis)**

(height threshold T 3.25, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Rechter Gyrus temporalis superior	267640 (30986)	7.47	33 10 -21
Rechter Gyrus frontalis medius	293	5.62	44 18 32
Linker Gyrus frontalis medius (BA 8)	160	4.79	-43 8 41
Rechtes Cerebellum	6438	4.64	11 -83 -45
Linkes Cerebellum	1763	4.61	-13 -84 -46

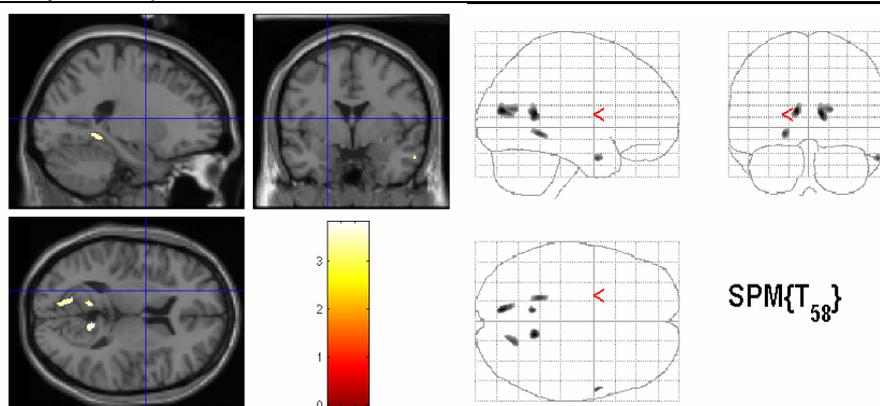


Ein anderes Bild lieferte die Korrelation zwischen der **grauen Substanzdichte** und dem **Faktor 1** in der Stichprobe der **LKB-Einzeln**. Hier waren keine höchstsignifikanten Assoziationen zwischen einer abnehmenden Leistung mit einer signifikanten GM-Minderung zu verzeichnen, doch durchaus noch signifikante Zusammenhänge in Teilen des linken Gyrus lingualis, rechten und linken Medialen Temporallappens sowie in Teilen des linken und rechten Gyrus Cinguli (siehe Tabelle 4.93).

Tabelle 4.93 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte* (gm) innerhalb der Patienten mit einer Leichten kognitiven Beeinträchtigung (**Stichprobe LKB-Einzeln**) bei abnehmender Leistung im **Faktor 1 (verbales, episodisches Gedächtnis)**

(height threshold T 3.24, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Linker Gyrus lingualis	476	3.81	-10 -78 15
Rechter Gyrus Cinguli	430	3.80	11 -50 12
Linker Gyrus Cinguli	171	3.66	-9 -52 13
Linker Gyrus temporalis medius	319	3.66	-19 -47 -4
Rechter Gyrus temporalis medius	103	3.63	58 4 -26



Zusammenfassend ergaben die faktoranalytischen Assoziationskarten für den **Faktor 1** (verbales, episodisches Gedächtnis) über fast alle Sub-Stichproben hinweg mindestens einzelne Regionen mit einem Abbau von grauer Substanzdichte und signifikanten Zusammenhängen bei einer abnehmenden Testperformanz. Ausgeprägtere Korrelationen waren erwartungsgemäß in der Gesamtstichprobe, doch ebenfalls in den Gruppen LKB-KG und AD-KG ermittelt worden. Innerhalb der AD-Einzeln und KG-Einzeln-Stichproben sind hingegen keinerlei Intravarianzen zu beobachten. Im Unterschied zu den neuropsychologischen Assoziationskarten waren die hier resultierten Zusammenhänge eher links- und rechtshemisphärisch verteilt.

4.3.3.2 **Figurales Gedächtnis (Faktor 2)**

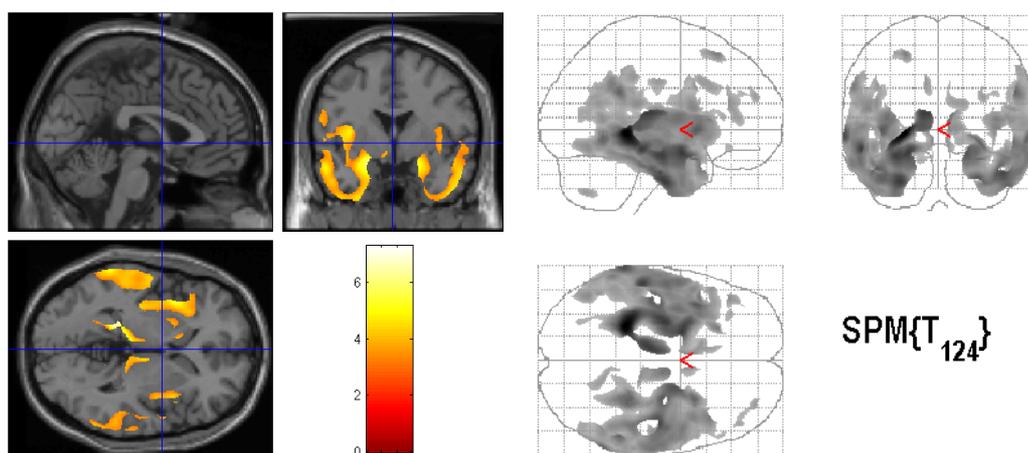
Im Anschluss an die Darlegung der Resultate für Faktor 1 werden nun im Folgenden nach dem gleichen Schema die faktoranalytischen Assoziationskarten für den Faktor 2 (Figurales Gedächtnis) dargestellt.

Beim **Faktor 2** zeigte sich in der **Gesamtstichprobe** eine höchstsignifikante Assoziation zwischen abnehmenden Leistungen und einer Abnahme an **grauer Substanzdichte** im linken Hippocampus (T-Wert= 7.30) und linken Gyrus fusiformis (T-Wert= 5.61). Darüber hinaus zeigte sich eine signifikante GM-Reduktion im rechten Thalamus, rechten Precuneus und Teilen des linken Gyrus frontalis (siehe Tabelle 4.94).

Tabelle 4.94 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte* (gm) in der **Gesamtstichprobe** bei abnehmender Leistung **Faktor 2 (Figurales Gedächtnis)**

(height threshold T 3.16, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Linker Hippocampus	69776 (9721)	7.30	-24 -38 -2
Rechter Gyrus fusiformis	43807 (3320)	5.61	45 -15 -31
Rechter Medialdorsalkern des Thalamus	1356	4.73	8 -12 10
Linker Gyrus frontalis superior (BA 8)	478	4.50	-23 26 54
Rechter Precuneus	612	4.17	44 34 20
Linker Gyrus frontalis medius (BA 9)	523	4.13	-52 -19 15

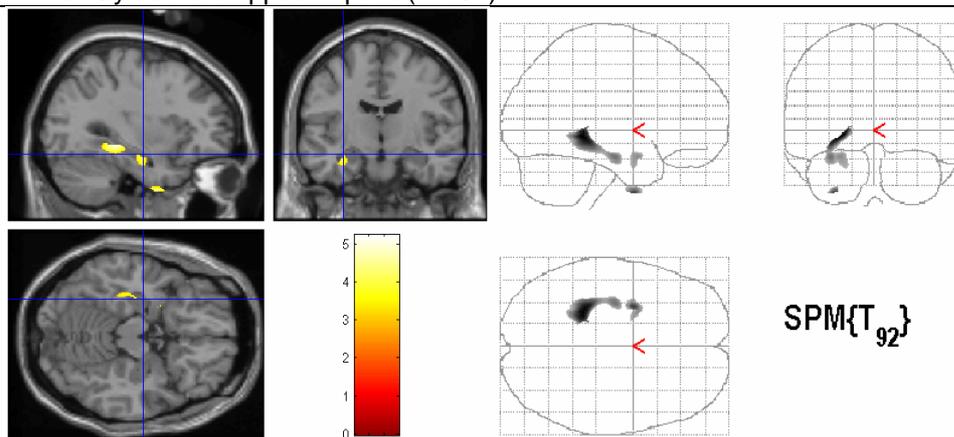


Die in der Stichprobe **LKB-AD** durchgeführte Korrelationsberechnung zwischen der **grauen Substanzdichte** und der Testleistung in **Faktor 2** zum figuralen Gedächtnis ergab keine höchstsignifikanten Zusammenhänge. Es zeigten sich aber auch hier eine Assoziation zwischen abnehmender Testperformanz und einer damit verbundenen Abnahme der GM-Dichte im linken Hippocampus sowie eine diskretere Korrelation in Teilen des linken Temporallappens und linken Gyrus parahippocampalis (siehe Tabelle 4.95)

Tabelle 4.95 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte (gm)* bei den Patienten mit einer beginnenden Alzheimer Demenz im Vergleich zu den Patienten mit einer Leichten kognitiven Beeinträchtigung in der **Stichprobe LKB-AD** bei abnehmender Leistung im **Faktor 2 (Figurales Gedächtnis)**

(height threshold T 3.18, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

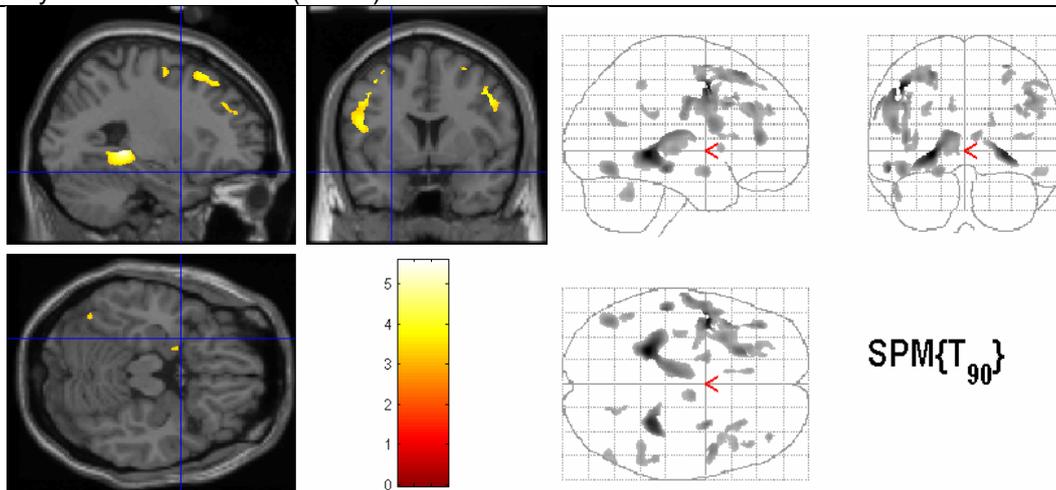
Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Linker Hippocampus	1816	5.22	-25 -38 -4
Linker Gyrus temporalis superior (BA 36)	198	4.53	-30 0 -47
Linker Gyrus Parahippocampalis (BA 34)	293	3.71	-26 4 -20



Bei der faktoranalytischen Assoziationskarte in der Stichprobe **LKB-KG** zur Überprüfung von einem möglichen Zusammenhang zwischen abnehmenden Leistungen im **Faktor 2** und einer Abnahme an **grauer Substanzdichte** ergaben sich signifikante Korrelationen im linken Gyrus hippocampalis und rechten Hippocampus. Darüber hinaus gingen ebenfalls Teile des linken Frontal- und Temporallappens mit einer Abnahme der GM-Dichte einher (siehe Tabelle 4.96).

Tabelle 4.96 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte (gm)* bei den Patienten mit einer Leichten kognitiven Beeinträchtigung im Vergleich zu den gesunden, kognitiv unauffälligen Kontrollpersonen in der **Stichprobe LKB-KG** bei abnehmender Leistung im **Faktor 2 (Figurales Gedächtnis)** (height threshold T 3.18, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Linker Gyrus parahippocampalis (BA 30)	4219	5.59	-23 -39 2
Linker Gyrus frontalis medius (BA 6)	5017	5.44	-45 2 45
Rechter Hippocampus	1154	5.07	28 -38 -2
Linker Gyrus temporalis inferior (BA 21)	336	4.49	-53 -28 -12
Linker Gyrus frontalis medius (BA 46)	876	4.12	-41 38 9

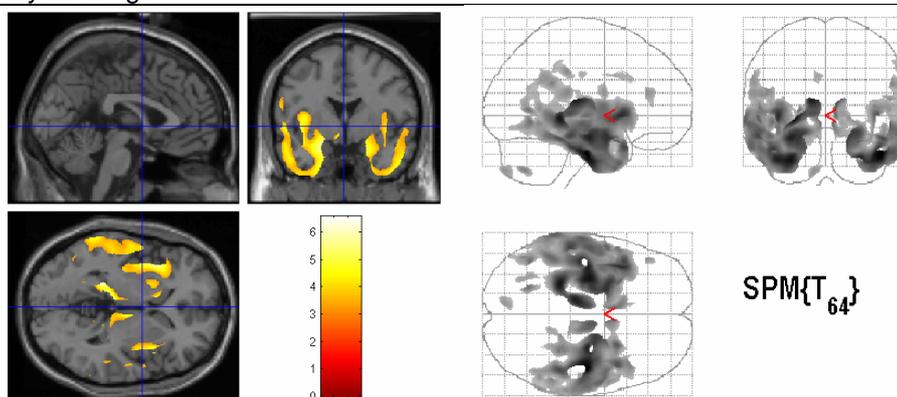


Die in der Stichprobe **AD-KG** durchgeführte Korrelationsberechnung zwischen der **grauen Substanzdichte** und dem **Faktor 2** ergab höchstsignifikante Zusammenhänge. Insbesondere im rechten Cerebellum (T-Wert= 6.56) und linken Gyrus parahippocampalis (T-Wert= 6.15). Darüber hinaus wurden signifikante Korrelation zwischen einer abnehmenden Testleistung und der GM-Dichte unter anderem im linken Hippocampus, rechten Thalamus und linken Cerebellum ermittelt (siehe Tabelle 4.97).

Tabelle 4.97 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte (gm)* bei den Patienten mit einer beginnenden Alzheimer Demenz im Vergleich zu den gesunden, kognitive unbeeinträchtigten Kontrollpersonen in der **Stichprobe AD-KG** bei abnehmender Leistung im **Faktor 2 (Figurales Gedächtnis)**

(height threshold T 3.22, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Rechtes Cerebellum	31279 (2404)	6.56	44 -14 -33
Linker Gyrus parahippocampalis (BA 36)	67000 (6912)	6.15	-30 -13 -36
Linker Hippocampus	1808	6.10	-24 -37 -1
Rechter Thalamus	1606	4.97	9 -13 11
Linker Gyrus temporalis medius	321	4.46	-22 -62 5
Linkes Cerebellum	214	4.26	-47 -65 -45
Rechter Lobus parietalis inferior	2555	4.24	54 -43 28
Rechter Gyrus temporalis transversalis	350	4.06	53 -16 14
Rechter Gyrus temporalis medius	455	4.01	51 -54 7
Linker Gyrus postcentralis	211	3.97	-59 0 10
Linker Gyrus frontalis medius (BA 46)	264	3.94	-45 35 20
Linker Gyrus Cinguli	125	3.71	-5 8 33



Bei der Korrelationsberechnung für den **Faktor 2** innerhalb der **LKB-Einzeln**-Stichprobe ergaben sich wiederum fast keinerlei Zusammenhänge zwischen abnehmenden Leistungen und einer Abnahme an **grauer Substanzdichte**. Es bestand lediglich eine leichte Korrelation im linken Gyrus parahippocampalis (siehe Tabelle 4.98).

Tabelle 4.98 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte (gm)* innerhalb der Gruppe der Patienten mit einer Leichten kognitiven Beeinträchtigung (**Stichprobe LKB-Einzeln**) bei abnehmender Leistung im **Faktor 2 (Figurales Gedächtnis)**

(height threshold T 3.24, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Linker Gyrus Parahippocampalis	690	4.93	-23 -42 -3

Zusammenfassend lieferten die faktoranalytischen Assoziationskarten für den vorab ermittelten **Faktor 2** (figurales Gedächtnis) wie schon innerhalb der Präsentation der neuropsychologischen Assoziationskarten ein durchaus heterogenes Ergebnisbild. In der Gesamtstichprobe erwiesen sich erwartungsgemäß höchstsignifikante Zusammenhänge zwischen Testperformanz und grauer Substanzdichte, da hingegen sind beispielsweise in der reinen Patienten-Stichprobe, LKB-AD, nur wenige signifikante Korrelationen zu verzeichnen. Unter Einbezug der gesunden Kontrollpersonen zeigten sich wiederum deutlichere Muster an Assoziationen (AD-KG und LKB-KG). Auch mit dem **Faktor 2** ergaben sich innerhalb der AD-Einzeln- und KG-Einzeln-Stichproben keinerlei Intravarianzen; in der LKB-Einzeln-Gruppe allerdings auch nur eine geringe Korrelation im linken Gyrus parahippocampalis.

4.3.3.3 Kognitive Flexibilität (Faktor 3)

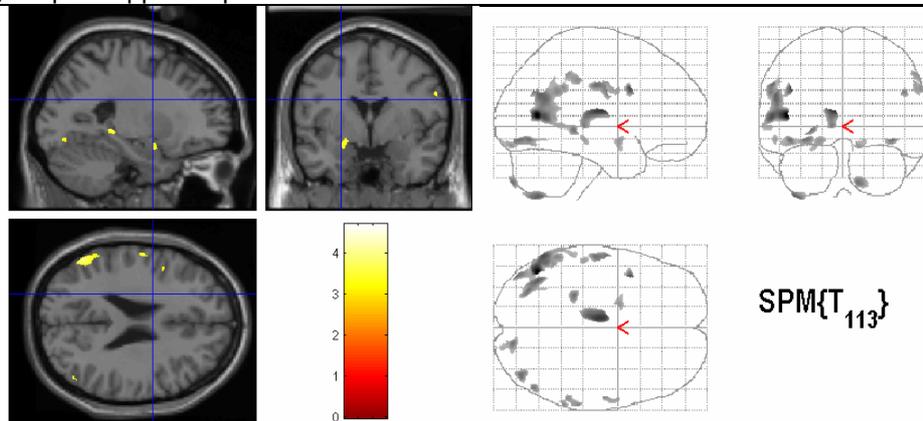
Im vorliegenden letzten Abschnitt der Ergebnisdarstellung werden abschließend die faktoranalytischen Assoziationskarten der Zusammenhangsanalysen für den Faktor 3 (Kognitive Flexibilität) nach dem gleichen Muster wie in den zwei vorhergehenden Unterkapiteln dieses Ergebnisabschnitts vorgestellt.

Die in der **Gesamtstichprobe** durchgeführte Korrelationsberechnung zwischen der **grauen Substanzdichte** und dem **Faktor 3** ergaben unter anderem für den linken Gyrus temporalis medius, linken Thalamus, linken Gyrus parahippocampalis, linken Hippocampus, linken und rechten Cerebellum signifikante Assoziationen zwischen abnehmenden Leistungen und abnehmender GM-Dichte. Eine ausführliche Übersicht der hier ermittelten Ergebnisse ist aus Tabelle 4.99 zu entnehmen.

Tabelle 4.99 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte* (gm) innerhalb der **Gesamtstichprobe** bei abnehmender Leistung im **Faktor 3 (Kognitive Flexibilität)**

(height threshold T 3.16, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Linker Gyrus temporalis medius	4409	4.70	-45 -65 9
Linker Thalamus	968	4.22	-7 -14 13
Linker Gyrus frontalis inferior	173	4.09	-42 10 31
Linkes Cerebellum	298	3.96	-38 -65 -57
Linker Cuneus	891	3.78	-42 -82 -11
Linker Gyrus postcentralis	437	3.78	-58 -17 34
Rechter Cuneus	220	3.77	39 -78 -11
Rechtes Cerebellum	283	3.75	13 -85 -46
Linker Hippocampus	177	3.74	-27 -35 -3
Linker Gyrus parahippocampalis	321	3.47	-20 1 -12

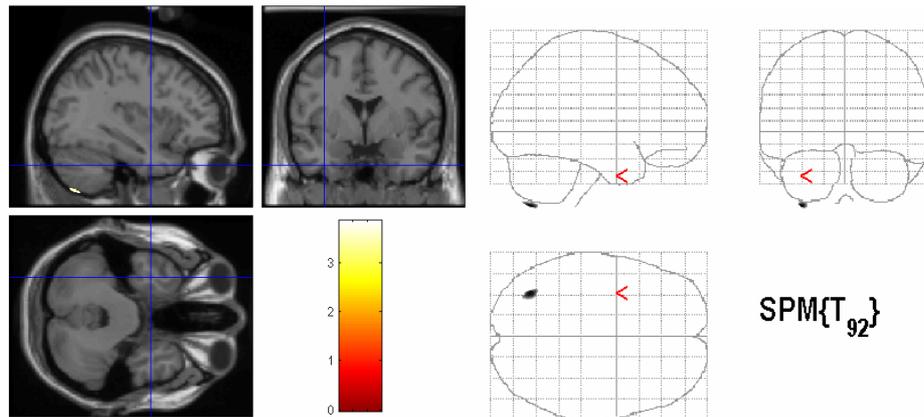


Beim Vergleich zwischen dem **Faktor 3** und der **grauen Substanzdichte** in der Stichprobe **LKB-AD** zeigten sich hingegen kaum signifikante Assoziationen. Dabei war hier lediglich ein Zusammenhang zwischen abnehmender GM-Dichte des linken Cerebellums mit einer abnehmenden Leistung im Faktor 3 zu beobachten (siehe Tabelle 4.100).

Tabelle 4.100 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte (gm)* bei den Patienten mit einer Leichten kognitiven Beeinträchtigung im Vergleich zu den Patienten mit einer Alzheimer Demenz in der **Stichprobe LKB-AD** bei abnehmender Leistung im **Faktor 3 (Kognitive Flexibilität)**

(height threshold $T \ 3.18$, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Linkes Cerebellum	133	3.85	-35 -68 -59

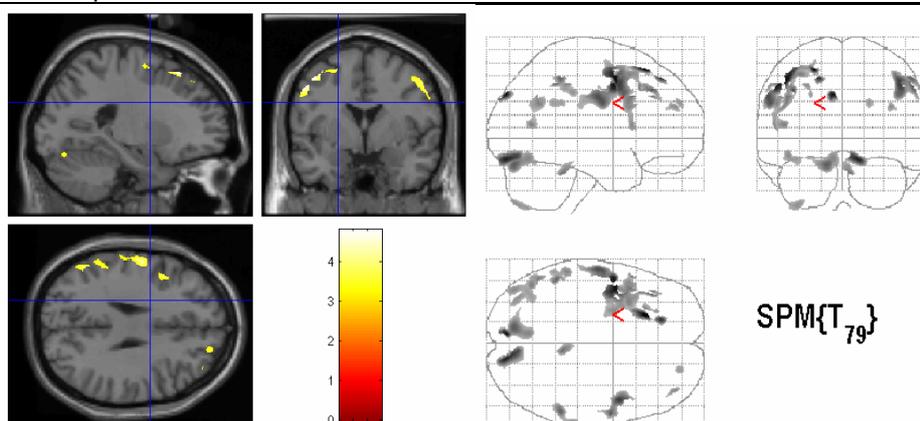


Ein ganz anderes Muster lieferte hingegen die faktoranalytische Assoziationskarte zum Zusammenhang zwischen **Faktor 3** und **grauer Substanzdichte** in der Stichprobe **LKB-KG**. Hier zeigten sich zwar keine höchstsignifikanten Korrelationen, doch durchaus signifikante Assoziationen in Teilen des linken und rechten Frontallappens, linken Cerebellums und linken Cuneus (siehe Tabelle 4.101).

Tabelle 4.101 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte (gm)* bei den Patienten mit einer Leichten kognitiven Beeinträchtigung im Vergleich zu gesunden, kognitiv nicht beeinträchtigten Kontrollpersonen in der **Stichprobe LKB-KG** bei abnehmender Leistung im **Faktor 3 (Kognitive Flexibilität)**

(height threshold T 3.20, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Linker Gyus frontalis medius	2822	4.81	-22 26 56
Linker Cuneus	229	4.65	-7 -85 35
Linker Gyus precentralis	1601	4.59	-51 0 43
Linker Gyus frontalis superior	165	4.35	-19 38 49
Rechter Gyus frontalis inferior	1245	4.27	46 5 43
Linkes Cerebellum	1951	3.97	-12 -78 -21
Linker Gyus temporalis medius	387	3.55	-46 -65 11

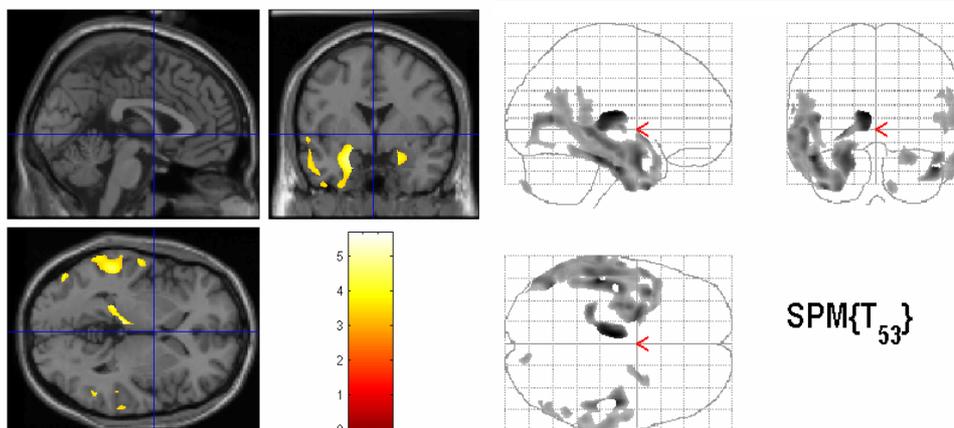


Die Berechnung der faktoranalytischen Assoziationskarte zur Analyse des Zusammenhangs zwischen **Faktor 3** und der **grauen Substanzdichte** ergab in der Stichprobe **AD-KG** sogar höchstsignifikante Ergebnisse im linken Thalamus (T-Wert= 5.65) und linken Gyus temporalis inferior (T-Wert= 5.31). Weiterhin bestanden signifikante Korrelationen zwischen abnehmenden Testleistungen und einer GM-Substanzabnahme in weiteren Teilen der linken und rechten Hirnhemisphäre (siehe Tabelle 4.102).

Tabelle 4.102 Neuroanatomische Strukturen zeigen einen signifikanten Verlust der *grauen Substanzdichte (gm)* bei den Patienten mit einer Alzheimer Demenz im Vergleich zu gesunden, kognitiv nicht beeinträchtigten Kontrollpersonen in der **Stichprobe AD-KG** bei abnehmender Leistung im **Faktor 3 (Kognitive Flexibilität)**

(height threshold T 3.25, $p < 0.001$, uncorrected; extent threshold = 100 voxels)

Anatomische Strukturen	cluster Größe (voxel)	T-Wert	Koordinaten(x,y,z)
Linker Thalamus	2008 (576)	5.65	-7 -17 13
Linker Gyrus temporalis inferior	26178 (150)	5.31	-48 -28 -22
Rechter Gyrus temporalis inferior	5434	5.13	45 -15 -30
Linker Gyrus temporalis superior (BA 22)	313	4.19	-61 -13 3
Rechter Gyrus parahippocampalis	646	4.02	24 2 -21
Rechter Gyrus temporalis superior	166	3.88	64 -40 15
Rechtes Cerebellum	176	3.78	11 -84 -45
Rechter Gyrus temporalis medius	404	3.75	52 -52 1
Rechter Lobus parietalis inferior	393	3.64	47 -67 28



Zusammenfassend wiesen die faktoranalytischen Assoziationskarten für den **Faktor 3** (Kognitive Flexibilität) ein ebenfalls heterogenes Muster auf. In der Gesamtstichprobe zeigten sich erwartungsgemäß eine hohe Anzahl von signifikanten Zusammenhängen zwischen abnehmenden Leistungen im **Faktor 3** und einer Reduktion an grauer Substanzdichte. Dahingegen war beispielsweise bei allen drei Einzel-Stichproben (LKB-Einzeln, AD-Einzeln und KG-Einzeln) keinerlei Intravarianzen für diesen Faktor zu beobachten. In der Patienten-Stichprobe LKB-AD lagen nur eine leichte Korrelation für das linke Cerebellum vor, wohingegen unter Einbezug der kognitiv nicht beeinträchtigten Kontrollpersonen in den Stichproben LKB-KG und AD-KG wiederum mehrere Regionen teilweise sogar höchstsignifikante Assoziationen lieferten.

5 Diskussion und Ausblick

In der vorliegenden Arbeit wurde das Ziel verfolgt, systematisch die Assoziationen zwischen neuropsychologischer Testleistung und damit einhergehenden hirnstrukturellen Veränderungen bei Patienten mit einer manifesten, beginnenden AD und einer LKB zu untersuchen. Dabei wurden auch altersbedingte, physiologische Abbauprozesse berücksichtigt.

Die Diskussion der Ergebnisse ist in der Reihenfolge der drei Fragestellungen in Hypothesen gegliedert. Im Anschluss daran erfolgt ein kurzer Ausblick auf weiterführende Studien und Forschungsansätze sowie eine Einordnung der ermittelten Ergebnisse in die klinische Praxis.

5.1 Fragestellung A

Zum Vergleich von möglichen strukturellen hirnanatomischen Veränderungen wurden die zuvor erhobenen und bearbeiteten MRT-Bilder von allen 126 Patienten bzw. Probanden mittels sechs t-Tests im Rahmen von OVBM-Analysen einander gegenübergestellt. Dabei wurde jede Einzel-Stichprobe des Gesamt-Kollektivs auf hirnstrukturelle Unterschiede miteinander verglichen.

Bei der Fragestellung A wurde der ersten Leitfrage („*Welche MR-Morphometrischen Unterschiede bestehen zwischen AD, LKB und KG?*“) der für die vorliegende Arbeit untersuchungsleitenden Hypothesen nachgegangen.

Beim Vergleich zwischen der AD-Gruppe und der KG-Gruppe zeigten sich höchstsignifikante MR-Morphometrische Veränderungen für die graue Substanz im linken Hippocampus, im linken Gyrus fusiformis, im rechten Thalamus und auch im rechten Gyrus frontalis inferior. In der weißen Substanz wurden höchstsignifikante strukturelle Unterschiede im rechten Gyrus temporalis inferior gefunden. Es handelt sich hier somit überwiegend um Regionen des Medialen Temporallappens. Dies entspricht im Stadienmodell nach Braak und Braak (1993) den Limbischen Stadien III und IV. Die **Hypothese A1** (*Patienten mit einer AD haben eine signifikante Volumenminderung im Bereich des Medialen Temporallappens, Parietal- und Frontallappens an grauer Substanz im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen.*) ist mit diesem ermittelten Ergebnis damit bestätigt.

Die Überprüfung der **Hypothese A2** (*Patienten mit einer LKB zeigen ebenfalls eine signifikante Volumenminderung an grauer Substanz im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen (KG). Betroffen sind hier zwar ähnliche Regionen wie bei Hypothese A1, bedingt durch einen weniger pathologischen Verlauf beschränken sich die betroffenen Regionen jedoch mehr auf Substrukturen des Medialen Temporallappens.*) erfolgte ebenfalls mit einem t-Test nach dem gleichen Vorgehen. Dabei zeigten sich höchstsignifikante Veränderungen in der Hirnanatomie (GM) im rechten Gyrus temporalis medius, der rechten Insula und im linken Gyrus temporalis superior. Darüber hinaus ergab dieser t-Test noch weitere signifikante Alterationen der Hirnstruktur im linken Medialen Temporallappen und auch im linken Cerebellum. Insgesamt sind diese Ergebnisse schwieriger im Stadienmodell von Braak und Braak einzuordnen (1993). Es sind auch hier viele Regionen des Medialen Temporallappens betroffen, doch weniger ausgeprägt als im Vergleich zwischen der AD-Gruppe und der KG-Gruppe. Es entspricht am ehesten den Stadien I und II, aber auch schon leicht Stadium III des oben erwähnten Modells. Zusammengefasst kann die **Hypothese A2** als größtenteils bestätigt angesehen werden.

Nach dem gleichen Prinzip wurde bei **Hypothese A3** (*Patienten mit einer LKB zeigen im Vergleich zu den Patienten mit einer AD ein ähnliches Atrophie-Muster. Patienten mit einer AD zeigen durch einen fortgeschritteneren Krankheitsverlauf weitere betroffene Regionen mit einer Abnahme der grauen Substanz-Volumina.*) beim Vergleich der LKB-Gruppe und AD-Gruppe auf mögliche hirnstrukturelle Veränderungen verfahren.

Dieser t-Test ergab in der OVBM für die graue Substanzdichte keine höchstsignifikanten Veränderungen der Hirnanatomie. Dennoch zeigten sich der linke entorhinale Cortex, Teile des rechten und linken Temporallappens, der rechte Gyrus Cinguli sowie der rechte Gyrus precentralis als durchaus noch signifikant für eine Abbau an grauer Substanzdichte. Die Ergebnisse sind nicht so ausgeprägt wie in den zwei vorherigen Vergleichen, doch auch hier sind überwiegend Regionen des Medialen Temporallappens und teilweise schon im Parietallappen zu beobachten. Insgesamt kann damit die **Hypothese A3** als teilweise bestätigt gewertet werden.

Bei Auswertung aller drei Vergleiche auf MR-Morphometrische Veränderungen zwischen allen Stichproben nimmt die Gruppe der LKB-Einzeln eine deutliche Mittelstellung zwischen den gesunden Kontrollpersonen und der zweiten Patienten-Stichprobe (AD) ein. Die Unterschiede in der grauen Substanzdichte sind am deutlichsten im Vergleich zwischen AD und KG sowie, etwas weniger ausgeprägt, im Vergleich zwischen LKB und KG. Somit gilt die **vierte Hypothese A4** (*Patienten mit einer LKB nehmen zwischen KG und AD eine Mittelstellung ein.*) der Fragestellung A als bestätigt.

Die strukturellen Vergleiche zwischen den drei Sub-Stichproben konnten alle vier Hypothesen weitestgehend bestätigen. Die Unterschiedshypothese A3 erwies sich dabei am wenigsten deutlich, auch wenn durchaus MR-Morphometrische Unterschiede zwischen den zwei Patientengruppen zu beobachten sind. Die Stichprobe der Patienten mit einer AD zeigt

im Einklang mit bisherigen Studien (z. B. Pantel et al., 2004, Pantel & Schröder, 2006, Baron et al., 2001, Brusatto et al., 2003) eine höhere Atrophie der grauen Substanzdichte mit zunehmenden Schweregrad einer demenziellen Erkrankung. Im Unterschied zu dem Vergleich zwischen den schwerer betroffenen Patienten mit einer manifesten AD und den gesunden, kognitiv unbeeinträchtigten KG ergaben sich in der reinen Patientengruppe weniger signifikante Regionen für hirnstrukturelle Veränderungen. Im t-Test zwischen LKB und AD erwiesen sich insbesondere neuronale Strukturen des Medialen Temporallappens, Gyrus Cinguli und des linken entorhinalen Cortexes im Besonderen als betroffene Regionen. Diese Ergebnisse unterstützen die Annahme, dass eine LKB die putative Vorform einer AD darstellt und korrespondiert gut mit dem Stadienmodell von Braak & Braak (1993). Ein deutlicher Kontrast hierzu bieten die Ergebnisse des durchgeführten t-Tests zwischen den gesunden Kontrollpersonen und den Patienten mit einer manifesten AD. Hier zeigten sich über eine deutliche MR-Morphometrische Veränderung im linken Hippocampus ebenfalls höchstsignifikante neuronale Atrophiemuster im linken Temporallappen, Thalamus, Cuneus und Teilen des Frontallappens. Es ist zwar bekannt, dass auch bei gesunden, kognitiv nicht-beeinträchtigten ein neuronaler physiologischer Abbauprozess stattfindet (z. B. De Leon et al., 2001, Mueller et al., 1998, Salat et al., 1999, Tisserand et al., 2004), doch diese Ergebnisse übertreffen den im Durchschnitt 0,24 % ermittelten „normalen“ Substanzabbau. Da alle Sub-Stichproben sich in Bildung, Alter und Geschlechterverteilung nicht signifikant von einander unterschieden, konnten Einflussfaktoren dieser Art ausgeschlossen werden. Zusammenfassend stehen die hier ermittelten Ergebnisse im Einklang mit bisherigen Studien unter Verwendung von der VBM als Methode im Vergleich zwischen KG und AD (z. B. Bobinski et al., 1999, Karas et al., 2003, Matsunari et al., 2007). Im Vergleich zwischen der Gruppe der LKB und den gesunden Kontrollpersonen ergaben sich ebenfalls höchstsignifikante Unterschiede in der grauen Substanzdichte. Dabei zeigte die LKB-Stichprobe vor allem eine Atrophie im linken und rechten Temporallappen. Doch auch im

Cerebellum und Gyrus Cinguli. Deutlich wird vor allem, dass weder Regionen wie der Hippocampus, Gyrus parahippocampalis oder entorhinale Cortex nicht mit einem erhöhten Abbau an grauer Substanzdichte einhergehen. Mehrere Studien konnten hingegen gerade einen signifikanten Unterschied in diesen Regionen zwischen KG und LKB feststellen (Stoub et al., 2006, Wolf et al., 2003, Killiany et al., 2004). Auf der anderen Seite wurde schon häufig von einer Mittelstellung der Patienten mit einer LKB zwischen AD und KG berichtet, die mit Volumenminderungen des Gyrus parahippocampalis, entorhinalen Cortexes und Hippocampus (Pantel et al., 2003, Pennanen et al., 2004) einhergehen. Diese Befunde werden wiederum von den Resultaten des LKB-AD-Vergleichs bestätigt, insbesondere durch Einbeziehung aller drei Vergleiche.

Die als Ergänzung durchgeführten Vergleiche der weißen Substanz ergaben meist ebenfalls signifikante Substanzdichte-Änderungen, bei weitem aber nicht so ausgeprägt wie bei der grauen Substanz. Die Ergebnisse der WM-Berechnungen korrespondieren gut mit den GM-Resultaten. Da es sich bei den neurodegenerativen Prozessen der Alzheimer Demenz um primär ein Problem der grauen Substanz handelt, ist die weiße Substanz, gut nachvollziehbar, davon auch sekundär betroffen.

5.2 Fragestellung B

Für die in Teil B behandelte Fragestellung wie neuropsychologische Testperformanz mit hirnstrukturellen Veränderungen assoziiert ist, wurden fünf (B1-B5) Hypothesen abgeleitet um der folgenden untersuchungsleitenden Fragestellung nachzugehen: *„Wie sind neuropsychologische Testleistung mit MR-Morphometrischen Veränderungen bei Patienten mit einer LKB und AD assoziiert?“*

Vorab wurden die einzelnen Ergebnisse aller eingesetzten neuropsychologischen Einzeltests anhand von einfaktoriellen Varianzanalysen ausgewertet, um sie anschließend mittels Korrelationsrechnungen im Rahmen von durchgeführten OVBM mit der Hirnanatomie in Zusammenhang zu bringen.

Die Ergebnisse der neuropsychologischen Untersuchung ergaben eine deutliche Mittelstellung der LKB-Gruppe zwischen der AD-Gruppe und der KG-Gruppe. Lediglich im Untertest CERAD-Konstruktive Praxis unmittelbar gab es keinen Unterschied in der Testperformanz zwischen LKB-Gruppe und KG-Gruppe. Außerdem ist im Untertest TMT-B kein Unterschied zwischen LKB und AD zu verzeichnen. In allen anderen Subtests wies die Stichprobe der Patienten mit einer AD die höchsten Beeinträchtigungen mit häufig über zwei Standardabweichungen auf. Die Stichprobe mit den gesunden Kontrollpersonen hingegen zeigte durchgängig die unauffälligsten Resultate, was eine kognitive Beeinträchtigung testpsychologisch sicher ausschließen lässt. Das gleiche Muster lieferten die Berechnungen der drei Faktoren. Auch hier nahmen die Patienten mit einer LKB eine Mittelstellung zwischen der gesunden Kontrollgruppe und der AD-Stichprobe ein.

Die Ergebnisse der Neuropsychologie spiegelten sich auch bei den Korrelationsberechnungen wider. Die durchgeführten korrelativen OVBM in der Gesamtstichprobe ergaben verständlicherweise die meisten höchstsignifikanten Assoziationen zwischen abnehmender Testperformanz und grauer Substanzdichte. Bis auf die Ergebnisse der Korrelationsberechnung mit dem Subtest TMT-B ergaben sich durchgängig eine hohe Anzahl an betroffenen neuronalen Strukturen, die mit der neuropsychologischen Leistung in Verbindung stehen. Dies lag vor allem an der bereits bei der LKB-Gruppe ermittelten niedrigen Testleistung in dieser Untersuchung zur kognitiven Komplexität.

Für die Überprüfung der **Hypothese B1** (*Im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen zeigen Patienten mit einer AD in fast allen eingesetzten neuropsychologischen Subtests eine signifikante Korrelation zwischen einer Abnahme von grauer Substanz-Volumina in verschiedenen Hirnregionen und Testleistung.*) wurden die Ergebnisse der korrelativen OVBM in der zusammengesetzten Stichprobe AD-KG herangezogen. In ausnahmslos allen Subtests wurden höchstsignifikante Assoziationen zwischen abnehmenden Testleistungen und Abbau von grauer Substanzdichte ermittelt. Die **Hypothese B1** gilt damit als bestätigt. Neben neuronalen Regionen, wie zum Beispiel Teilen des Medialen Temporallappens, sind darüber hinaus auch Teile des Cerebellums und des Frontallappens von einem grauen Substanzabbau betroffen.

Im Vergleich zwischen LKB- und KG-Gruppe zeigte sich ein ähnliches Bild. Allerdings mit weniger ausgeprägten Mustern als in der AD-KG-Gruppe. Höchstsignifikante Korrelationen zwischen einer Reduktion an grauer Substanzdichte und Testperformanz waren unter anderem in den Untertests zur Erfassung von mnestischen Leistungen (CERAD-Wortliste verzögert, WMS-R Logisches Gedächtnis II) zu beobachten. Allerdings nicht in den weiteren Untertests (TMT-B und Konstruktive Praxis Abruf). Damit muss die **Hypothese B2** (*Im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen zeigen Patienten mit einer LKB in vielen der eingesetzten neuropsychologischen Subtests eine signifikante Korrelation zwischen einer Abnahme von grauer Substanz-Volumina in verschiedenen Hirnregionen und Testleistung. Deutlichere Assoziationen werden dabei bei von Ergebnissen aus neuropsychologischen Subtests zur Erfassung von mnestischen Funktionen und Strukturen des Medialen Temporallappens erwartet.*) als eingeschränkt bestätigt eingestuft werden.

Die **Hypothese B3** (*Im Vergleich zu Patienten mit einer LKB zeigen Patienten mit einer AD in vielen der eingesetzten neuropsychologischen Subtests eine signifikante Korrelation zwischen einer Abnahme von grauer Substanz-Volumina in verschiedenen Hirnregionen und Testleistung. Patienten mit einer AD zeigen dabei eine höhere Abnahme an grauer Substanz und mehr betroffene Regionen im Vergleich zu Patienten mit einer LKB.*) wurde mittels korrelativer OVB in der zusammengesetzten Stichprobe LKB-AD überprüft. Auch hier zeigten sich teilweise höchstsignifikante Zusammenhänge zwischen abnehmender Testperformanz und abnehmender grauer Substanzdichte. Hierbei wurde insbesondere bei den Patienten mit einer manifesten AD eine deutliche Abnahme der GM-Dichte im Gyrus parahippocampalis, Hippocampus, in Teilen des Medialen Temporallappens, aber auch schon in Bereichen des Frontal- und Parietallappens festgestellt. Auffallend war auch, dass zum Beispiel für den CERAD-Sprachtest BNT ausschließlich Regionen der linken Hirnhemisphäre Signifikanzen aufwiesen. Zusammenfassend wurde die **Hypothese B3** bestätigt.

Bei Betrachtung und Auswertung der Ergebnisse aus den Hypothese B1 bis B3 nimmt die LKB-Gruppe eine deutliche Mittelstellung zwischen der AD-Stichprobe und der Gruppe mit den gesunden, kognitiv nicht beeinträchtigten Kontrollprobanden ein. Die **Hypothese B4** (*Patienten mit einer LKB nehmen eine Mittelstellung bezüglich Atrophiemuster und neuropsychologischer Testperformanz zwischen KG und Patienten mit einer AD ein.*) wird damit bestätigt.

Die Überprüfung der **Hypothese B5** (*Innerhalb der LKB-Gruppe gibt es eine höhere Varianz an neuropsychologischer Testperformanz und MR-Morphometrischen Veränderungen im Vergleich zu der AD-Gruppe und KG-Gruppe.*) erfolgte über die Durchführung von korrelativen OVB jeweils in den einzelnen Gruppen des Gesamtkollektivs. Auf diese Weise wurde die Intravarianz bezüglich möglicher Zusammenhänge zwischen Testleistung und

grauer Substanzdichte systematisch untersucht. In den Einzelgruppen der Patienten mit einer AD und der KG zeigten sich nur minimale Zusammenhänge. In der AD-Stichprobe kam es lediglich im Uhrentest und CERAD-Untertest MMSE zu sehr geringen Signifikanzen und in der KG-Gruppe lediglich im TMT-B.

In der Stichprobe der LKB konnte ein gänzlich anderes Bild beobachtet werden. In vielen Subtests ergaben sich signifikante Assoziationen, was auf eine vergleichsweise hohe Heterogenität bezüglich der Testperformanz und Hirnanatomie innerhalb der LKB-Gruppe schließen lässt. Nur bei den Resultaten von wenigen Testverfahren, wie zum Beispiel BNT, TMT-B sowie WMS-R Zahlenspanne vor-/rückwärts, konnten keinerlei Varianzen ermittelt werden. Die **Hypothese B5** konnte somit bestätigt werden.

Ziel dieser Zusammenhangsanalysen zwischen neuropsychologischer Testleistung und grauen Substanzdichte war eine systematische Untersuchung unter Berücksichtigung bzw. Herauspartialisierung von physiologisch bedingten Abbauprozessen.

Hierfür wurde für jede Sub-Stichprobe ein eigenes Referenzgehirn im Rahmen der OVBM erstellt und von der globaleren, weniger aussagekräftigen Ebene der Gesamtstichprobe bis auf die Intravarianz-Ebene der einzelnen Stichproben für jede einzelne Testperformanz der eingesetzten neuropsychologischen Verfahren eine Assoziationskarte erstellt.

Alle fünf Hypothesen konnten auch bei dieser Fragestellung weitestgehend bestätigt werden. Basierend auf zahlreichen Studien zur neuropsychologischen Testleistung bei Patienten mit einer AD und einer LKB (z. B. Barth et al., 2005, Ritchie et al., 2001, Chandler et al., 2005) kann darauf geschlossen werden, dass kognitive Bereiche, wie zum Beispiel Gedächtnis, Sprache, psychomotorische Schnelligkeit und Aufmerksamkeit im Vergleich zu gesunden Probanden eine deutliche Beeinträchtigung zeigen. Dies ergaben auch die Ergebnisse der für die vorliegende Arbeit eingesetzten Einzelverfahren. In allen Untersuchungsteilen lieferte die KG-Gruppe eine unauffällige Testperformanz, hingegen zeigten die Patienten mit einer AD

die meisten Defizite. Die Patienten mit einer LKB wiederum nahmen hier eine Mittelstellung ein. Allerdings zeigte sich bei der LKB-Gruppe bereits eine sehr starke Beeinträchtigung der kognitiven Flexibilität, die mit dem TMT-B gemessen wurde. Hier waren die Unterschiede zu den Leistungen der AD-Gruppe eher gering bzw. war die Testperformanz weit unterdurchschnittlich für beide Patienten-Stichproben.

In der Korrelation mit möglichen MR-Morphometrischen Veränderungen ergaben sich in der Gruppe der AD-KG erwartungsgemäß höchstsignifikante Assoziationen bei einer abnehmenden Testleistung. Diese Resultate korrespondieren gut mit den bereits beobachteten ausgeprägten neuronalen Veränderungen zwischen diesen zwei Stichproben aus dem strukturellen Vergleich. Es zeigten sich über weit verstreute Regionen signifikante Zusammenhänge zwischen Testleistung und GM. Dabei waren wiederum Regionen, wie zum Beispiel der Hippocampus, Gyrus parahippocampalis, Medialer Temporallappen, Cerebellum, Thalamus und Cuneus besonders betroffen. Eine Untersuchung in Kombination von OVBm und Neuropsychologie ist bislang nur einmal durchgeführt worden (Di Paola et al., 2007). Die Durchführung unterscheidet sich zwar etwas in der Stichprobengröße und der Durchführung der Korrelationsberechnungen, doch viele der dort ermittelten Ergebnisse konnten hier repliziert werden. Es liegen ähnliche Arbeiten unter Einsatz von alternativen Bildgebungsverfahren vor (Teipel et al., 2006, Schönknecht et al., in Vorbereitung). Die dort durchgeführten Analysen mit FDG-PET ergaben teilweise ähnliche Resultate wie in der vorliegenden Arbeit. Doch ein indirekter Vergleich zwischen MR-Bilddatensätze und FDG-PET ist nicht ohne Einschränkungen zu vollziehen.

In den weiteren Analysen unter Einbezug der Patienten mit einer LKB ergaben sich ähnliche Muster wie beim strukturellen Vergleich. Die LKB-Gruppe nimmt auch hier eine Mittelstellung zwischen den gesunden Kontrollpersonen und der AD-Stichprobe ein. In vielen mnestischen Aufgaben zeigten die LKB eine höhere graue Substanzdichte im Gyrus parahippocampalis und Hippocampus als die AD, doch im Vergleich zu den KG ergab sich

hier teilweise umgekehrt eine Atrophie dieser neuronalen Strukturen bei der Gruppe der LKB, wie zum Beispiel im Abruf der Konstruktiven Praxie, Wortliste Diskriminationsrate, Konstruktive Praxie Behaltensrate oder Logisches Gedächtnis I/II, also überwiegend Testverfahren mit höheren mnestischen Anforderungen. Allerdings waren die Unterschiede bei weiten nicht so signifikant im Vergleich zu der AD-Stichprobe. Generell wird davon ausgegangen, dass mnestische Prozesse keine eindeutigen Lokalisationen im Gehirn zuordnen sind, vielmehr werden Enkodierungsprozesse mehr den Regionen des limbischen Systems zugeordnet, wo hingegen Teile des Frontal-, Parietal- und Temporallappens in Prozesse von Abruf und Speicherung involviert sind (Markowitsch, 1992). Eine solche Aufgabenteilung muss bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden, vor allem, da die Berechnung der neuropsychologischen Assoziationskarten innerhalb der einzelnen Stichproben bei der LKB-Gruppe eine hohe Heterogenität aufgezeigt hat. Dies würde einerseits die ermittelten hohen Konversationsraten von LKB-Patienten zu einer manifesten AD innerhalb von nur 24 bis 30 Monaten erklären können (Tierney et al., 1996, Teng et al., 2007, Fischer et al., 2007, Guarch et al., 2008), doch wiederum nicht, welches Atrophiemuster oder neuropsychologisches Profil auf diese Konversion hindeuten könnte. Sicherlich ist eine bestehende kognitive Reserve (Stern, 2002) in einem Teil der LKB-Gruppe als Möglichkeit in Betracht zu ziehen, doch wie schon oben beschrieben ergeben sich im soziodemographischen Profil keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Bildung.

5.3 Fragestellung C

Im Teil C wurde der Fragestellung (*„Wie sind faktoranalytisch ermittelte neuropsychologische Testperformanz mit MR-Morphometrischen Veränderungen bei Patienten mit einer LKB und AD assoziiert?“*) nachgegangen, wie die zuvor ermittelten drei

Faktoren bzw. die daraus resultierte neuropsychologische Testleistung mit MR-Morphometrischen Veränderungen zusammenhängen. Hierzu wurden fünf Hypothesen (C1-C5) abgeleitet und schrittweise anhand korrelativen OVBM in jeder einzelnen Gruppe, zusammengesetzten Stichprobe und Gesamtkollektiv auf mögliche hirnstrukturelle Veränderungen überprüft.

Für die Überprüfung der **Hypothese C1** (*Im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen zeigen Patienten mit einer AD im Faktor 1 (Verbales, episodisches Gedächtnis), Faktor 2 (Figurales Gedächtnis) und Faktor 3 (Kognitive Flexibilität) eine signifikante Korrelation zwischen einer Abnahme von grauer Substanzdichte in verschiedenen Hirnregionen, insbesondere im Bereich des Medialen Temporallappens.*) wurden korrelative OVBM für alle drei Faktoren in den zwei zusammengesetzten Stichproben AD-KG und LKB-AD durchgeführt, so dass insgesamt sechs OVBM zur Berechnung von möglichen Zusammenhängen zwischen abnehmenden Leistungen in Faktor 1 bis 3 und einer Reduktion an grauer Substanzdichte herangezogen werden konnten. Dabei ergaben sich für die Stichprobe AD-KG in allen drei Faktoren höchstsignifikante Assoziationen. Für Faktor 1 (verbales, episodisches Gedächtnis) zeigten vor allem der rechte Gyrus temporalis superior, für Faktor 2 (Figurales Gedächtnis) Regionen des rechten Cerebellum und des linken Gyrus parahippocampalis sowie für Faktor 3 (Kognitive Flexibilität) der linke Thalamus und linke Gyrus temporalis inferior Signifikanzen. Darüber hinaus waren bei allen drei Faktoren noch eine hohe Anzahl an weiteren Regionen betroffen. Die **Hypothese C1** gilt damit als bestätigt.

Bei der Überprüfung der Gültigkeit von **Hypothese C2** (*Im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen zeigen Patienten mit einer LKB im Faktor 1 (verbales, episodisches Gedächtnis), Faktor 2 (Figurales Gedächtnis) und Faktor 3 (Kognitive Flexibilität) eine signifikante Korrelation zwischen einer Abnahme von grauer Substanzdichte in verschiedenen*

Hirnregionen, insbesondere im Bereich des Medialen Temporallappens.) wurde genauso verfahren. In der Gruppe LKB-KG zeigte sich beim Faktor 1 ebenfalls eine höchstsignifikante Assoziation zwischen abnehmender Testleistung und Reduktion von grauer Substanzdichte im linken Gyrus frontalis medius. Des Weiteren wurden Signifikanzen in Faktor 2 und Faktor 3 gefunden. Alle drei faktoranalytischen Assoziationskarten ergaben eine Fülle von signifikanten Regionen (vor allem im MTL), so dass die **Hypothese C2** als teilweise bestätigt angesehen werden kann. Teilweise deswegen, weil neben einem Abbau an grauer Substanz im MTL auch viele weitere neuronale Strukturen, wie beispielsweise der Cuneus, das Cerebellum und Teile des Frontal- und Parietallappens, betroffen sind.

In der Stichprobe LKB-AD zeigten wiederum deutlich weniger Regionen einen signifikanten Zusammenhang zwischen Testperformanz und grauer Substanzdichte. Doch auch hier wurden bei allen drei Faktoren signifikante Regionen ermittelt. Dabei erwies sich der Faktor 3 am wenigsten ausgeprägt, wohingegen und der Faktor 1 wiederum mit vielen signifikanten Regionen auffiel. Wie auch bei Hypothese C2, muss die **Hypothese C3** (*Im Vergleich zu Patienten mit einer LKB zeigen Patienten mit einer AD im Faktor 1 (verbales, episodisches Gedächtnis), Faktor 2 (Figurales Gedächtnis) und Faktor 3 (Kognitive Flexibilität) eine signifikante Korrelation zwischen einer Abnahme von grauer Substanzdichte in verschiedenen Hirnregionen.*) als teilweise bestätigt eingeordnet werden.

Bei Auswertung der Ergebnisse aus den Hypothese C1 bis C3, nehmen die Patienten mit einer LKB bei den Faktoren 1 bis 3 eine Mittelstellung zwischen der AD-Stichprobe und der Gruppe mit den gesunden, kognitiv nicht beeinträchtigten Kontrollprobanden ein. Faktor 3 erwies sich hingegen als am wenigsten deutlich. Die **Hypothese C4** (*Patienten mit einer LKB nehmen eine Mittelstellung bezüglich Atrophiemuster und faktoranalytisch ermittelter*

Testperformanz (Faktor 1-3) zwischen KG und Patienten mit einer AD ein.) wird damit ebenfalls teilweise bestätigt.

Die Analyse der Korrelationen zwischen den Leistungen in den Faktoren 1 bis 3 und der grauen Substanzdichte innerhalb der LKB-Gruppe ergab Varianzen in den Faktoren 1 und 2. Keinerlei Varianzen wurden hingegen bei Faktor 3 ermittelt. Zum Vergleich erfolgten für die AD-Gruppe und der KG-Stichprobe die gleichen Zusammenhangsanalysen. In beiden Gruppen ergaben sich keinerlei Varianzen für einen der drei Faktoren. Somit wurde auch mit den hier berechneten faktoranalytischen Assoziationskarten zumindestens für die Faktoren 1 und 2 eine Heterogenität innerhalb der Patienten mit einer LKB ermittelt. Die **Hypothese C5** (*Innerhalb der LKB-Gruppe gibt es eine höhere Varianz an faktoranalytisch ermittelter (Faktor 1-3) neuropsychologischer Testperformanz und MR-Morphometrischen Veränderungen im Vergleich zu der AD-Gruppe und KG-Gruppe.*) kann damit als bestätigt angesehen werden.

Die Analysen der 3-Faktorenlösung (Wiedemann et al., in Vorbereitung) ergaben zwar teilweise eine Bestätigung der Hypothesen, doch im Vergleich zu den neuropsychologischen Assoziationskarten zeigten sich weniger deutliche Korrelationsmuster. Zusammenhangsanalysen zwischen Testleistung in Faktor 1 und grauer Substanzdichte wurden dabei noch am häufigsten mit Regionen der linken Hirnhemisphäre ermittelt. Faktor 3 zeigte dabei die geringsten Assoziationen zu einer MR-Morphometrischen Veränderung. Das liegt wahrscheinlich daran, dass bereits die Patienten mit einer LKB hohe Defizite im TMT-B aufweisen. Innerhalb der LKB-Gruppe-Einzeln konnten bei diesem Faktor keinerlei Intravarianzen festgestellt werden. Ähnliches wurde bei Faktor 2 beobachtet. Da ergab sich noch eine geringe Intravarianz innerhalb der LKB-Stichprobe in Teilen des Gyrus parahippocampalis.

Zusammenfassend liefert im Hinblick auf die Heterogenität innerhalb der LKB-Gruppe Faktor 3 und etwas eingeschränkter auch Faktor 2 einen Hinweis darauf, dass mögliche „Converter“ und „Non-Converter“ sich hinsichtlich einer Testleistung in kognitiver Komplexität und figuralen Gedächtnis nicht sonderlich unterscheiden.

5.4 Allgemeine Diskussion

Die vorliegenden Ergebnisse unterstützen einen Zusammenhang zwischen neuropsychologischer Testleistung und MR-Morphometrischen Veränderungen bei der angenommenen klinischen Vorstufe einer Alzheimer Demenz, der Leichten kognitiven Beeinträchtigung. Dennoch ist hierbei ein hohes Ausmaß an Heterogenität in dieser Subgruppe zu beobachten. Die einzelnen neuropsychologischen Defizite und damit verbundenen hirmorphometrischen Veränderungen sind nicht unabhängig voneinander, sondern bilden Erscheinungsbilder, die in unterschiedlicher Ausprägung bei einzelnen Patienten mit einer LKB auftreten können. Beispielsweise kann sich ein betroffener Patient mit einer LKB in einem bereits fortgeschrittenen neurodegenerativen Stadium befinden als ein anderer. Dieser Zeit-Faktor in der langen prodromalen Phase einer Alzheimer Demenz könnte erheblich zur beobachteten Heterogenität in der Stichprobe der Patienten mit einer LKB beigetragen haben.

Des Weiteren ist die Neuropsychologie sehr differenziert, doch die Funktionsweise des menschlichen Gehirns ist hingegen integrativ organisiert. Die Symptomatik einer Alzheimer Demenz und der Vorstufe davon ist nicht nur auf einen oder wenige Hirnareale begrenzt. Diese neurodegenerative Störung hat ihren Beginn meist im Bereich des Medialen Temporallappens, doch das Voranschreiten dieses pathologischen Prozesses verläuft in den seltensten Fällen linear, so dass bei manchen Patienten beispielsweise schneller Regionen des Parietallappens betroffen sind, hingegen bei anderen Patienten weitere Regionen des

Temporallappens in Mitleidenschaft gezogen werden. Je nach betroffenen Regionen würde sich das auch beispielsweise in den Leistungen der Sinnesorgane und der Motorik niederschlagen. Dies wiederum könnte sich in den Leistungen der einzelnen neuropsychologischen Testanforderungen widerspiegeln. Kompensationsprozesse im Sinne einer neuronalen Plastizität sind ebenfalls zu berücksichtigen, in einer Querschnittsuntersuchung allerdings nur schwer kontrollierbar. Nichtsdestotrotz unterliegen die Beeinträchtigungen in den verschiedenen Hirnarealen dem gleichen Phänotyp. Die hier ermittelten Ergebnisse erlauben allerdings keine durchgehende Unterscheidung innerhalb der LKB-Gruppe.

5.5 Einschränkungen

Die mit der vorliegenden Arbeit ermittelten Ergebnisse unterliegen einer Einschränkung hinsichtlich der automatisierten, ohne Anwenderbias eingesetzten Methode der OVBM. Mit diesem Auswerteverfahren kann zwar relativ ökonomisch und reliabel die ganze Hirnstruktur untersucht werden, doch dafür auf Kosten von einer genaueren Analyse einzelner, ausgesuchter neuronaler Strukturen, wie beispielsweise mit manuellen ROI-Analysen das Cerebellum bei Patienten mit einer AD und einer LKB in vier Abschnitte unterteilt und separat ausgewertet wurden (Thomann et al., 2008). Weiterhin stellen die unterschiedlichen Konzepte einer LKB als Einschlusskriterien eine Schwierigkeit in der Vergleichbarkeit zwischen durchgeführten Studien dar. Die mittlerweile hohe Anzahl an Arbeitsgruppen mit der Verwendung der AACD-Kriterien (Levy, 1994) und den mittlerweile ähnlichen Kriterien des MCI (Petersen et al, 2001, 2003) lassen einen da hoffnungsvoller in die Zukunft blicken. Die 126 eingeschlossen Patienten und gesunden Probanden, davon mit 60 LKB-Patienten fast die Hälfte, entsprechen zwar einer größeren, aussagekräftigen Stichprobengröße, doch es bleibt weiterhin ungeklärt, welche genauen neuronalen Prozesse bei den „Convertern“ im

Unterschied zu den „Non-Convertern“ zu den beobachteten neuropsychologischen Defiziten führen. Solche Aussagen kann eine Querschnittsuntersuchung nicht treffen. Dafür konnten allerdings bestehende zerebrale Unterschiede zwischen dieser in neuropsychologischen Untersuchungen durchaus homogenen, doch in zerebralen Mustern wiederum heterogenen LKB-Gruppe erhärtet werden. Eine mögliche Lösung bzw. Fortführung der bisherigen Untersuchung wird in Kapitel 5.7 kurz geschildert.

Eine weitere Einschränkung bezieht sich auf die Methodik der Korrelationsrechnungen die keine Kausalaussagen zulassen. Im Kontext des pathologischen Verlaufes einer Alzheimer Demenz (z. B. Stufenmodell nach Braak und Braak, 1993, 1996) können die hier ermittelten Ergebnisse jedoch gut in die Interpretation eingebunden und plausibel nachvollzogen werden.

5.6 Fazit und Schlussfolgerung

Nachdem Herauspartialisieren von altersbedingten, physiologischen Abbauprozessen ist deutlich geworden, dass Patienten mit einer LKB eine Mittelstellung zwischen Patienten mit einer manifesten AD und gesunden Probanden einnehmen. Es ist ein bereits gut untersuchter Befund in der Alzheimer-Forschung, der hier ohne Konfundierung von „normalen Alterungsprozessen“ bekräftigt werden kann. Sicherlich muss als mögliche modulierende Variable für eine pathologische Veränderung beispielsweise das Bildungsniveau in Betracht gezogen werden (Mortimer, 2003). Die hier in den durchgeführten Analysen eingeschlossenen Sub-Stichproben unterscheiden sich zwar nicht signifikant hinsichtlich dem Bildungsgrad, doch gerade in Hinblick auf die ausgeprägte Heterogenität in der neuronalen Struktur innerhalb der LKB-Gruppe muss ein möglicher Einfluss einer so genannten „kognitiven Reserve“ (Stern, 2002) in Betracht gezogen werden. Vor allem eine Längsschnittstudie könnte darüber nähere Aussagen treffen.

In der LKB-Gruppe konnte eine hohe Heterogenität hinsichtlich Assoziationen zwischen abnehmender Testleistung und Reduktion an grauer Substanzdichte beobachtet werden. Auf der anderen Seite zeigten sich hier nicht die häufig beobachteten strukturellen Unterschiede im Hippocampus, Gyrus parahippocampalis und entorhinalen Cortex im Vergleich zu den Kontrollpersonen (z. B. Stoub et al., 2006, Pantel et al., 2003, De Leon et al., 1997). Es bleibt unklar, welche Patienten aus der LKB-Gruppe eine manifeste AD entwickeln werden bzw. „Converter“ darstellen und welche nicht. Neuropsychologische Testleistung und damit einhergehende MR-Morphometrische Veränderungen sind bei AD- und LKB-Patienten sehr ausgeprägt zu beobachten. Dabei lassen sich die Beobachtungen für die AD-Gruppe gut in das Stadienmodell von Braak und Braak (1993) übertragen. Patienten mit einer LKB zeigen in der Testperformanz eine deutliche homogene Leistung. Diese Homogenität lässt sich in den zerebralen Mustern hingegen nicht abbilden, was die Einteilung in „Converter“ und „Non-Converter“ als sinnvoll erscheinen lässt, da LKB-„Non Converter“ wiederum mehr Defizite in der Neuropsychologie als gesunde Probanden aufzeigen. Der von Jacova et al. (2008) eingeführte Begriff des Cognitive Impairment no dementia (CIND) entspricht weitestgehend einer LKB. In dieser Querschnittsstudie wurden 25 Patienten mit einer LKB sowie 26 gesunde Kontrollpersonen eingeschlossen und mittels neuropsychologischer Untersuchung (MMSE, Rey Auditory Verbal Learning Test) hinsichtlich MR-morphometrischer Veränderungen analysiert. Hier ergaben sich vor allem signifikante Zusammenhänge zwischen abnehmenden Leistungen im verbalen Gedächtnis und einer erhöhten Atrophie im Medialen Temporallappen. Ungeklärt bleibt jedoch, welche CIND-Patienten „Converter“ oder „Non-Converter“ darstellen bzw. welche Kriterien hierfür hinzugezogen werden können. Die Autoren empfehlen prospektive Untersuchungen zum besseren Verständnis und heben dabei eine mögliche Atrophie des Medialen Temporallappens und einer abnehmenden neuropsychologischen Testleistung in verbalen, mnestischen Untersuchungen hervor.

In der vorliegenden Arbeit erwies sich im Einklang mit den Ergebnissen von Jacova et al. (2008) der Faktor 1 (verbales, episodisches Gedächtnis) als der signifikanteste Faktor von den drei nach Wiedemann und Kollegen (in Vorbereitung) ermittelten Faktoren.

Ungeklärt bleiben ebenfalls mögliche hirnstrukturelle Unterschiede zu den KG und besonders zu den LKB-„Convertern“, die dem Frühstadium einer AD entsprechen müssten. Die bisherige gängige Praxis einer multimodalen Diagnostik erscheint aus den teilweise heterogenen Ergebnissen innerhalb der AD-Risikogruppe („LKB-Converter“) als besonders sinnvoll und angebracht.

5.7 Ausblick

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit können als Grundlage für eine Längsschnittstudie herangezogen werden. Wenn in circa zwei bis drei Jahren ein Großteil der Patienten mit einer LKB für eine Verlaufsuntersuchung gewonnen werden kann, würde dies vor allem die Möglichkeit bieten, die hier beobachtete Heterogenität in den MR-Morphometrischen Veränderungen hinsichtlich Testleistung näher zu analysieren. Da diese Patienten im klinischen Erscheinungsbild und in den Testleistungen zu diesem Zeitpunkt homogener erscheinen, bietet insbesondere die Replikation der Studie im Verlauf die Möglichkeit, Unterscheidungsmerkmale innerhalb dieser Patientengruppe besser zu erforschen. Interessant wären vor allem mögliche Veränderungen in der Testperformanz, im klinischen Erscheinungsbild, bei hirnstrukturellen Veränderungen und die Kombination von diesen Aspekten. Ein solches Vorgehen könnte helfen, das Verständnis von der pathologischen Verlaufsform einer Alzheimer Demenz ein Stück näher zu beleuchten und ebenfalls die unterschiedlichen physiologischen sowie neuropsychologischen Aspekte eines „Non-Converters“ und „Converters“ genauer herauszukristallisieren. Der zusätzliche Einbezug einer möglichen genetischen Prädisposition könnte ebenfalls zur besseren Unterscheidung zwischen

LKB-„Convertern“ und LKB-„Non-Convertern“ wesentlich beitragen (Thomann et al., im Druck, van der Vlies et al., 2007). Und nicht zuletzt auch hinsichtlich einer Verbesserung der frühestmöglichen Diagnostik und Differenzialdiagnostik eines möglicherweise „Converters“ und um die entsprechend frühzeitige Behandlung zu ermöglichen.

Eine Kombination von Querschnitts- und Längsschnittsuntersuchungen sowie von Studien mit automatisierten (z. B. OVBM) und manuellen (z. B. ROI-Analysen) Analysen wird der Erforschung der Frühdiagnostik und damit verbundenen frühzeitigen Behandlung der putativen klinischen Vorstufe einer Alzheimer Demenz am besten gerecht und auch in eigenen Arbeiten so angestrebt (z. B. Thomann et al. 2008, Thomann et al. 2009, Dos Santos et al., eingereicht bei Brain & Cognition).

Mittelfristig wäre es auch vorstellbar, anhand der schnellen Weiterentwicklung von EDV-Programmen zur Auswertung von beispielsweise in der klinischen Praxis einen, mehreren oder zusammengefassten Werten (zum Beispiel mit den eingesetzten Faktorenlösungen aus der vorliegenden Arbeit) aus neuropsychologischen Testungen direkt mit einer kranialen MRT-Bilddatensatz korrelieren zu können. Ein ähnliches ökonomisches Vorgehen in der Praxis wurden von Giesel und Kollegen (2006, 2007) ermittelt und zur Berechnung des Temporal Horn Index eingeführt.

6 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit ist Fragestellungen nachgegangen, wie bei Patienten mit einer Leichten kognitiven Beeinträchtigung (LKB) und Patienten mit einer beginnenden Alzheimer Demenz (AD) die neuropsychologische Testleistung mit MR-strukturellen Hirnveränderungen assoziiert sind. Mittels der optimierten voxelbasierten Morphometrie (OVBM) wurden hypothesengeleitet erst hirnstrukturelle Vergleiche, dann neuropsychologische Assoziationskarten und im dritten Abschnitt faktoranalytische Assoziationskarten ermittelt. Zuvor wurde bei allen Teilnehmern an der Studie eine ausführliche neuropsychologische Untersuchung sowie diagnostische Abklärung im Rahmen der Gedächtnisambulanz-Sprechstunden durchgeführt und ausgewertet. Um Konfundierungen mit altersbedingten, physiologischen Abbauprozessen heraus zu partialisieren, wurden gesunde, kognitiv unbeeinträchtigte Kontrollpersonen (KG) als Vergleichsgruppe eingeschlossen.

Die Gesamtstichprobe umfasste insgesamt 126 Teilnehmer, bestehend aus 60 Patienten mit einer LKB, 34 Patienten mit einer AD und 32 gesunden Kontrollpersonen. Von allen Probanden lag zeitnah ein MRT-Bilddatensatz (T1-gewichtet) vor.

In der Neuropsychologie nahm die LKB-Gruppe eine Mittelstellung zwischen AD-Patienten und kognitiv unbeeinträchtigten KG ein.

Die AD-Gruppe zeigte in allen strukturellen Vergleichen den höchsten Verlust an grauer Substanzdichte, die LKB-Stichprobe nahm eine Mittelstellung zwischen AD und KG ein. Bei den neuropsychologischen Assoziationskarten ergaben sich ähnliche Resultate, doch wider erwarten gab es zwischen LKB und KG nicht sehr ausgeprägte Zusammenhänge zu MR-Morphometrischen Veränderungen im Bereich des Hippocampus, Gyrus parahippocampalis und entorhinalen Cortexes. Die Intravarianz innerhalb der Stichprobe LKB-Einzeln ist wiederum sehr hoch bei neuronalen Veränderungen im Zusammenhang mit der

Testperformanz. Die faktoranalytischen Assoziationskarten ergaben vor allem für Faktor 1 hohe Korrelationen.

Die hier ermittelten Ergebnisse geben Hinweise darauf, dass im Vergleich zur neuropsychologischen Testleistung eher diskrete, zerebrale Unterschiede innerhalb der LKB-Gruppe als Marker für eine mögliche Entwicklung einer manifesten AD geeignet sein könnten. Für gesicherte Aussagen wären prospektive Untersuchungen notwendig um auch die Unterschiede zwischen LKB-„Convertern“ und LKB-„Non-Convertern“ weiter ausdifferenzieren zu können.

7 Literaturverzeichnis

- Aebi, C., 2002. Validierung der neuropsychologischen Testbatterie CERAD-NP. Dissertationsschrift, Universität Basel.
- Alzheimer, A., 1907. Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie, 64, 146-148.
- American Psychiatric Association (APA), 1994. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. DSM-IV (4th ed.). Washington DC: B & T.
- An ihrer Seite, 2006. Film-Produktion von Iron, D., Urdl, S. & Weiss, J. U.S.A.: The FilmFarm.
- Apostolova, L. G., Lu, P., Rogers, S., Dutton, R. A., Hayashi, K. M., Toga, A. W., Cummings, J. L. and Thompson, P. M., 2008. 3D mapping of language networks in clinical and pre-clinical Alzheimer's disease. Brain Lang. 104, 33-41.
- Apostolova, L. G., Lu, P. H., Rogers, S., Dutton, R. A., Hayashi, K. M., Toga, A. W., Cummings, J. L. and Thompson, P. M., 2006. 3D mapping of mini-mental state examination performance in clinical and preclinical Alzheimer disease. Alzheimer Dis Assoc Disord. 20, 224-231.
- Ashburner, J. and Friston, K., 1997. Multimodal image coregistration and partitioning--a unified framework. Neuroimage. 6, 209-217.
- Ashburner, J. and Friston, K. J., 2000. Voxel-based morphometry--the methods. Neuroimage. 11, 805-821.
- Ashburner, J. and Friston, K. J., 2001. Why voxel-based morphometry should be used. Neuroimage. 14, 1238-1243.
- Ashburner, J. and Friston, K. J., 2005. Unified segmentation. Neuroimage. 26, 839-851.
- Atkinson, R. C. and Shiffrin, R. M., 1971. The control of short-term memory. Sci Am. 225, 82-90.
- Ball, M. J., Fisman, M., Hachinski, V., Blume, W., Fox, A., Kral, V. A., Kirshen, A. J., Fox, H. and Merskey, H., 1985. A new definition of Alzheimer's disease: a hippocampal dementia. Lancet. 1, 14-16.
- Baron, J. C., Chetelat, G., Desgranges, B., Perchey, G., Landeau, B., de la Sayette, V. and Eustache, F., 2001. In vivo mapping of gray matter loss with voxel-based morphometry in mild Alzheimer's disease. Neuroimage. 14, 298-309.
- Barth, S., Schönknecht, P., Pantel, J. and Schröder, J., 2005. Mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an investigation of the CERAD-NP test battery. Fortschr Neurol Psychiatr. 73, 568-576.

- Bennett, D. A., Wilson, R. S., Schneider, J. A., Evans, D. A., Beckett, L. A., Aggarwal, N. T., Barnes, L. L., Fox, J. H. and Bach, J., 2002. Natural history of mild cognitive impairment in older persons. *Neurology*. 59, 198-205.
- Beyreuther, K., Bush, A. I., Dyrks, T., Hilbich, C., König, G., Monning, U., Multhaup, G., Prior, R., Rumble, B., Schubert, W. and et al., 1991. Mechanisms of amyloid deposition in Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci*. 640, 129-139.
- Beyreuther, K. and Masters, C. L., 1997. Alzheimer's disease. The ins and outs of amyloid-beta. *Nature*. 389, 677-678.
- Bickel, H., 2000. Dementia syndrome and Alzheimer's disease: an assessment of morbidity and annual incidence in Germany. *Gesundheitswesen*, 4, S. 211-218.
- Bickel, H., 2001. Dementia in advanced age: estimating incidence and health care costs. *Z Gerontol Geriatr*. 34, 108-115.
- Bickel, H., 2002. Die Epidemiologie der Demenz, in: Deutsche Alzheimer Gesellschaft e. V.: Das Wichtigste – Informationsblätter 1, Berlin
- Blackford, R. C. & La Rue, A., 1989. Criteria for diagnosing age-associated memory impairment: proposed improvements from the field. *Develop Neuropsychol*, 5, 295-306.
- Bobinski, M., de Leon, M. J., Convit, A., De Santi, S., Wegiel, J., Tarshish, C. Y., Saint Louis, L. A. and Wisniewski, H. M., 1999. MRI of entorhinal cortex in mild Alzheimer's disease. *Lancet*. 353, 38-40.
- Bookstein, F. L., 2001. "Voxel-based morphometry" should not be used with imperfectly registered images. *Neuroimage*. 14, 1454-1462.
- Bozzali, M., Filippi, M., Magnani, G., Cercignani, M., Franceschi, M., Schiatti, E., Castiglioni, S., Mossini, R., Falautano, M., Scotti, G., Comi, G. and Falini, A., 2006. The contribution of voxel-based morphometry in staging patients with mild cognitive impairment. *Neurology*. 67, 453-460.
- Braak, H., Alafuzoff, I., Arzberger, T., Kretschmar, H. and Del Tredici, K., 2006. Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry. *Acta Neuropathol*. 112, 389-404.
- Braak, H. and Braak, E., 1991. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*. 82, 239-259.
- Braak, H. and Braak, E., 1996. Evolution of the neuropathology of Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand Suppl*. 165, 3-12.
- Braak, H., Braak, E. and Bohl, J., 1993. Staging of Alzheimer-related cortical destruction. *Eur Neurol*. 33, 403-408.
- Bruscoli, M. and Lovestone, S., 2004. Is MCI really just early dementia? A systematic review of conversion studies. *Int Psychogeriatr*. 16, 129-140.

- Burns, A. and Zaudig, M., 2002. Mild cognitive impairment in older people. *Lancet*. 360, 1963-1965.
- Busatto, G. F., Garrido, G. E., Almeida, O. P., Castro, C. C., Camargo, C. H., Cid, C. G., Buchpiguel, C. A., Furuie, S. and Bottino, C. M., 2003. A voxel-based morphometry study of temporal lobe gray matter reductions in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 24, 221-231.
- Busse, A., Bischof, J., Riedel-Heller, S. G. and 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+). *Br J Psychiatry*. 182, 449-454.
- Chan, D., Fox, N. C., Jenkins, R., Scahill, R. I., Crum, W. R. and Rossor, M. N., 2001. Rates of global and regional cerebral atrophy in AD and frontotemporal dementia. *Neurology*. 57, 1756-1763.
- Chandler, M. J., Lacritz, L. H., Hynan, L. S., Barnard, H. D., Allen, G., Deschner, M., Weiner, M. F. and Cullum, C. M., 2005. A total score for the CERAD neuropsychological battery. *Neurology*. 65, 102-106.
- Chen, P., Ratcliff, G., Belle, S. H., Cauley, J. A., DeKosky, S. T. and Ganguli, M., 2000. Cognitive tests that best discriminate between presymptomatic AD and those who remain nondemented. *Neurology*. 55, 1847-1853.
- Chetelat, G., Landeau, B., Eustache, F., Mezenge, F., Viader, F., de la Sayette, V., Desgranges, B. and Baron, J. C., 2005. Using voxel-based morphometry to map the structural changes associated with rapid conversion in MCI: a longitudinal MRI study. *Neuroimage*. 27, 934-946.
- Coffey, C. E., Wilkinson, W. E., Parashos, I. A., Soady, S. A., Sullivan, R. J., Patterson, L. J., Figiel, G. S., Webb, M. C., Spritzer, C. E. and Djang, W. T., 1992. Quantitative cerebral anatomy of the aging human brain: a cross-sectional study using magnetic resonance imaging. *Neurology*. 42, 527-536.
- Coimbra, A., Williams, D. S. and Hostetler, E. D., 2006. The role of MRI and PET/SPECT in Alzheimer's disease. *Curr Top Med Chem*. 6, 629-647.
- Cooper, B., Bickel, H. and Schaufele, M., 1996. Early development and progression of dementing illness in the elderly: a general-practice based study. *Psychol Med*. 26, 411-419.
- Cooper, B. and Sosna, U., 1983. Psychiatric disease in an elderly population. An epidemiologic field study in Mannheim. *Nervenarzt*. 54, 239-249.
- Corder, E. H. and Woodbury, M. A., 1993. Genetic heterogeneity in Alzheimer's disease: a grade of membership analysis. *Genet Epidemiol*. 10, 495-499.
- Crook, T., Bartus, R. T., Ferris, S. H., Whitehouse, P., Gohen, G. D., Gershon, S., 1986. Age-associated memory impairment: proposed diagnostic criteria and measures of clinical change (NIMH-Workgroup). *Develop Neuropsychol* 2, 261-276.

- Cruts, M., Dermaut, B., Rademakers, R., Roks, G., Van den Broeck, M., Munteanu, G., van Duijn, C. M. and Van Broeckhoven, C., 2001. Amyloid beta secretase gene (BACE) is neither mutated in nor associated with early-onset Alzheimer's disease. *Neurosci Lett.* 313, 105-107.
- Cuenod, C. A., Denys, A., Michot, J. L., Jehenson, P., Forette, F., Kaplan, D., Syrota, A. and Boller, F., 1993. Amygdala atrophy in Alzheimer's disease. An in vivo magnetic resonance imaging study. *Arch Neurol.* 50, 941-945.
- Davatzikos, C., Fan, Y., Wu, X., Shen, D. and Resnick, S. M., 2008. Detection of prodromal Alzheimer's disease via pattern classification of magnetic resonance imaging. *Neurobiol Aging.* 29, 514-523.
- De Jager, C. A., Hogervorst, E., Combrinck, M. and Budge, M. M., 2003. Sensitivity and specificity of neuropsychological tests for mild cognitive impairment, vascular cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Psychol Med.* 33, 1039-1050.
- de Leon, M. J., Convit, A., Wolf, O. T., Tarshish, C. Y., DeSanti, S., Rusinek, H., Tsui, W., Kandil, E., Scherer, A. J., Roche, A., Imossi, A., Thorn, E., Bobinski, M., Caraos, C., Lesbre, P., Schlyer, D., Poirier, J., Reisberg, B. and Fowler, J., 2001. Prediction of cognitive decline in normal elderly subjects with 2-[(18)F]fluoro-2-deoxy-D-glucose/positron-emission tomography (FDG/PET). *Proc Natl Acad Sci U S A.* 98, 10966-10971.
- De Leon, M. J., George, A. E., Golomb, J., Tarshish, C., Convit, A., Kluger, A., De Santi, S., McRae, T., Ferris, S. H., Reisberg, B., Ince, C., Rusinek, H., Bobinski, M., Quinn, B., Miller, D. C. and Wisniewski, H. M., 1997. Frequency of hippocampal formation atrophy in normal aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 18, 1-11.
- DeCarli, C., Murphy, D. G., McIntosh, A. R., Teichberg, D., Schapiro, M. B. and Horwitz, B., 1995. Discriminant analysis of MRI measures as a method to determine the presence of dementia of the Alzheimer type. *Psychiatry Res.* 57, 119-130.
- Deutsche Alzheimer Gesellschaft e. V., 2006. Homepage: www.deutsche-alzheimer.de.
Berlin
- Deutsche Hirnliga e.V., 2008. Homepage: www.hirnliga.de. Wiehl.
- Devanand, D. P., Folz, M., Gorlyn, M., Moeller, J. R. and Stern, Y., 1997. Questionable dementia: clinical course and predictors of outcome. *J Am Geriatr Soc.* 45, 321-328.
- Deweer, B., Lehericy, S., Pillon, B., Baulac, M., Chiras, J., Marsault, C., Agid, Y. and Dubois, B., 1995. Memory disorders in probable Alzheimer's disease: the role of hippocampal atrophy as shown with MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 58, 590-597.
- Di Paola, M., Macaluso, E., Carlesimo, G. A., Tomaiuolo, F., Worsley, K. J., Fadda, L. and Caltagirone, C., 2007. Episodic memory impairment in patients with Alzheimer's disease is correlated with entorhinal cortex atrophy. A voxel-based morphometry study. *J Neurol.* 254, 774-781.

- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Dekosky, S. T., Barberger-Gateau, P., Cummings, J., Delacourte, A., Galasko, D., Gauthier, S., Jicha, G., Meguro, K., O'Brien, J., Pasquier, F., Robert, P., Rossor, M., Salloway, S., Stern, Y., Visser, P. J. and Scheltens, P., 2007. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol.* 6, 734-746.
- Ebly, E. M., Hogan, D. B. and Parhad, I. M., 1995. Cognitive impairment in the nondemented elderly. Results from the Canadian Study of Health and Aging. *Arch Neurol.* 52, 612-619.
- Elias, M. F., Beiser, A., Wolf, P. A., Au, R., White, R. F. and D'Agostino, R. B., 2000. The preclinical phase of alzheimer disease: A 22-year prospective study of the Framingham Cohort. *Arch Neurol.* 57, 808-813.
- Erkinjuntti, T., Lee, D. H., Gao, F., Steenhuis, R., Eliasziw, M., Fry, R., Merskey, H. and Hachinski, V. C., 1993. Temporal lobe atrophy on magnetic resonance imaging in the diagnosis of early Alzheimer's disease. *Arch Neurol.* 50, 305-310.
- Evans, A. C., Kamber, M., Collins, D. L., Macdonald, L., 1994. An MRI-based probabilistic atlas of neuroanatomy. In: Shorvon, S., Fish, D., Andermann, F., Bydder, G. M., Stefan, H. (Hrsg.). *Magnetic Resonance Scanning and Epilepsy.* NATO ASI Series A, Live Sciences, 264, 263-274.
- Farrer, L. A., Cupples, L. A., Haines, J. L., Hyman, B., Kukull, W. A., Mayeux, R., Myers, R. H., Pericak-Vance, M. A., Risch, N. and van Duijn, C. M., 1997. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *Jama.* 278, 1349-1356.
- Fischer, P., Jungwirth, S., Zehetmayer, S., Weissgram, S., Hoenigschnabl, S., Gelpi, E., Krampla, W. and Tragl, K. H., 2007. Conversion from subtypes of mild cognitive impairment to Alzheimer dementia. *Neurology.* 68, 288-291.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E. and McHugh, P. R., 1975. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 12, 189-198.
- Foundas, A. L., Leonard, C. M., Mahoney, S. M., Agee, O. F. and Heilman, K. M., 1997. Atrophy of the hippocampus, parietal cortex, and insula in Alzheimer's disease: a volumetric magnetic resonance imaging study. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol.* 10, 81-89.
- Frisoni, G. B., Testa, C., Zorzan, A., Sabbatoli, F., Beltramello, A., Soininen, H. and Laakso, M. P., 2002. Detection of grey matter loss in mild Alzheimer's disease with voxel based morphometry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 73, 657-664.
- Friston, K., 2003. Introduction: Experimental Design and Statistical Parametric mapping. In R. S. Frackowiak (Hrsg.). *Human Brain Function* (2nd ed.) (S. 599-634). Oxford: Elsevier LTD.

- Förstl, H., 2006. Kognitive Störungen: Koma, Delir, Demenz. In H. Förstl, M. Hautzinger & G. Roth (Hrsg.). *Neurobiologie psychischer Störungen* (S. 221-295). Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Förstl, H. & Schweiger, H. D., 2007. *Demenz: Grundlagen - Diagnostik – Formen*. Eschborn: Govi-Verlag.
- Galvin, J. E., Powlishta, K. K., Wilkins, K., McKeel, D. W., Jr., Xiong, C., Grant, E., Storandt, M. and Morris, J. C., 2005. Predictors of preclinical Alzheimer disease and dementia: a clinicopathologic study. *Arch Neurol.* 62, 758-765.
- Gauthier, S., Reisberg, B., Zaudig, M., Petersen, R. C., Ritchie, K., Broich, K., Belleville, S., Brodaty, H., Bennett, D., Chertkow, H., Cummings, J. L., de Leon, M., Feldman, H., Ganguli, M., Hampel, H., Scheltens, P., Tierney, M. C., Whitehouse, P. and Winblad, B., 2006. Mild cognitive impairment. *Lancet.* 367, 1262-1270.
- Giesel, F. L., Hahn, H. K., Thomann, P. A., Widjaja, E., Wignall, E., von Tengg-Kobligk, H., Pantel, J., Griffiths, P. D., Peitgen, H. O., Schröder, J. and Essig, M., 2006. Temporal horn index and volume of medial temporal lobe atrophy using a new semiautomated method for rapid and precise assessment. *AJNR Am J Neuroradiol.* 27, 1454-1458.
- Giesel, F. L., Thomann, P. A., Hahn, H. K., Politi, M., Stieltjes, B., Weber, M. A., Pantel, J., Wilkinson, I. D., Griffiths, P. D., Schröder, J. and Essig, M., 2008. Comparison of manual direct and automated indirect measurement of hippocampus using magnetic resonance imaging. *Eur J Radiol.* 66, 268-273.
- Good, C. D., Ashburner, J. and Frackowiak, R. S. (2001). Computational neuroanatomy: New perspectives for neuroradiology. *Rev. Neurol.*, 157, 797-806.
- Gosche, K. M., Mortimer, J. A., Smith, C. D., Markesbery, W. R. and Snowdon, D. A., 2002. Hippocampal volume as an index of Alzheimer neuropathology: findings from the Nun Study. *Neurology.* 58, 1476-1482.
- Graham, J. E., Rockwood, K., Beattie, B. L., Eastwood, R., Gauthier, S., Tuokko, H. and McDowell, I., 1997. Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. *Lancet.* 349, 1793-1796.
- Guarch, J., Marcos, T., Salamero, M. and Blesa, R., 2004. Neuropsychological markers of dementia in patients with memory complaints. *Int J Geriatr Psychiatry.* 19, 352-358.
- Guarch, J., Marcos, T., Salamero, M., Gasto, C. and Blesa, R., 2008. Mild cognitive impairment: a risk indicator of later dementia, or a preclinical phase of the disease? *Int J Geriatr Psychiatry.* 23, 257-265.
- Gur, R. C., Turetsky, B. I., Matsui, M., Yan, M., Bilker, W., Hughett, P. and Gur, R. E., 1999. Sex differences in brain gray and white matter in healthy young adults: correlations with cognitive performance. *J Neurosci.* 19, 4065-4072.
- Gutzmann, H., 2003. Therapeutische Ansätze bei Demenzen. In C. Wächter (Hrsg.). *Demenzen* (S. 51-71). Stuttgart / New York: Georg Thieme Verlag.

- Gutzmann, H., 2007. Gerontopsychiatrie: vom Rand ins Zentrum. *Psychiatrische Praxis*, 34, 105-107.
- Härting, C., Markowitsch, H.J., Neufeld, U., Calabrese, P., Deisinger, K. & Kessler, J., 2000. Wechsler Gedächtnis Test – Revidierte Fassung (WMS-R). Bern: Huber
- Hamalainen, A., Tervo, S., Grau-Olivares, M., Niskanen, E., Pennanen, C., Huuskonen, J., Kivipelto, M., Hanninen, T., Tapiola, M., Vanhanen, M., Hallikainen, M., Helkala, E. L., Nissinen, A., Vanninen, R. and Soininen, H., 2007. Voxel-based morphometry to detect brain atrophy in progressive mild cognitive impairment. *Neuroimage*. 37, 1122-1131.
- Hanninen, T., Koivisto, K., Reinikainen, K. J., Helkala, E. L., Soininen, H., Mykkanen, L., Laakso, M. and Riekkinen, P. J., 1996. Prevalence of ageing-associated cognitive decline in an elderly population. *Age Ageing*. 25, 201-205.
- Haug, H., 1987. Brain sizes, surfaces, and neuronal sizes of the cortex cerebri: a stereological investigation of man and his variability and a comparison with some mammals (primates, whales, marsupials, insectivores, and one elephant). *Am J Anat*. 180, 126-142.
- Hentschel, F., Sattel, H., Zerfaß, R., Besthorn, C., 1998. Definition eines Normalwertbereiches in Abgrenzung zur zerebralen Atrophie. *Klin Neuroradiol*, 8, 1-7.
- Iris , 2001. Film-Produktion von Fox, R., Rudin, S. & Eyre, R. Los Angeles: Miramax und London: BBC.
- Isaacs, B. and Kennie, A. T., 1973. The Set test as an aid to the detection of dementia in old people. *Br J Psychiatry*. 123, 467-470.
- Jack, C. R., Jr., Petersen, R. C., O'Brien, P. C. and Tangalos, E. G., 1992. MR-based hippocampal volumetry in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurology*. 42, 183-188.
- Jack, C. R., Jr., Petersen, R. C., Xu, Y. C., O'Brien, P. C., Smith, G. E., Ivnik, R. J., Boeve, B. F., Waring, S. C., Tangalos, E. G. and Kokmen, E., 1999. Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology*. 52, 1397-1403.
- Jack, C. R., Jr., Shiung, M. M., Gunter, J. L., O'Brien, P. C., Weigand, S. D., Knopman, D. S., Boeve, B. F., Ivnik, R. J., Smith, G. E., Cha, R. H., Tangalos, E. G. and Petersen, R. C., 2004. Comparison of different MRI brain atrophy rate measures with clinical disease progression in AD. *Neurology*. 62, 591-600.
- Jack, C. R., Jr., Weigand, S. D., Shiung, M. M., Przybelski, S. A., O'Brien, P. C., Gunter, J. L., Knopman, D. S., Boeve, B. F., Smith, G. E. and Petersen, R. C., 2008. Atrophy rates accelerate in amnesic mild cognitive impairment. *Neurology*. 70, 1740-1752.

- Jacova, C., Peters, K. R., Beattie, B. L., Wong, E., Riddehough, A., Foti, D., Scheltens, P., Li, D. K., Feldman, H. H., 2008. Cognitive Impairment no dementia- neuropsychological and neuroimaging characterization of an amnesic subgroup. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 25, 338-47.
- Jäncke, L., 2005. *Methoden der Bildgebung in der Psychologie und den kognitiven Neurowissenschaften.* Stuttgart: Kohlhammer.
- Jellinger, K., Braak, H., Braak, E. and Fischer, P., 1991. Alzheimer lesions in the entorhinal region and isocortex in Parkinson's and Alzheimer's diseases. *Ann N Y Acad Sci.* 640, 203-209.
- Jensen, M., Schröder, J., Blomberg, M., Engvall, B., Pantel, J., Ida, N., Basun, H., Wahlund, L. O., Werle, E., Jauss, M., Beyreuther, K., Lannfelt, L. and Hartmann, T., 1999. Cerebrospinal fluid A beta42 is increased early in sporadic Alzheimer's disease and declines with disease progression. *Ann Neurol.* 45, 504-511.
- Kaiser, E., Schönknecht, P., Hunt, A., Thomann, P. A., Pantel, J. and Schroder, J., 2008. CSF levels of total tau protein in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Z Gerontol Geriatr.*
- Kaplan, E. F., Goodglass, H. & Weintraub, S., 1978. *The Boston Naming Test.* Boston, MA: Veterans Administration Medical Center.
- Karas, G. B., Burton, E. J., Rombouts, S. A., van Schijndel, R. A., O'Brien, J. T., Scheltens, P., McKeith, I. G., Williams, D., Ballard, C. and Barkhof, F., 2003. A comprehensive study of gray matter loss in patients with Alzheimer's disease using optimized voxel-based morphometry. *Neuroimage.* 18, 895-907.
- Karrasch, M., Sinerva, E., Gronholm, P., Rinne, J. and Laine, M., 2005. CERAD test performances in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand.* 111, 172-179.
- Kesslak, J. P., Nalcioglu, O. and Cotman, C. W., 1991. Quantification of magnetic resonance scans for hippocampal and parahippocampal atrophy in Alzheimer's disease. *Neurology.* 41, 51-54.
- Kessler, J. & Kalbe, E., 2000. Gerontoneuropsychologie- Grundlagen und Pathologie. In: Sturm, W., Hermann, M. & Wallesch, C. W. (Hrsg.). *Lehrbuch der Klinischen Neuropsychologie.* Lisse: Swets & Zeitlinger Publishers, S. 126-140.
- Killiany, R. J., Meier, D. S. and Guttmann, C. R., 2004. Image processing: global and regional changes with age. *Top Magn Reson Imaging.* 15, 349-353.
- Kurz, A., Diehl, J., Gräfin von Einsiedel, H. & Neumann, M., 2003. Strukturelle Grundlagen der Demenz. In C. Wächter (Hrsg.). *Demenzen (S.10-23).* Stuttgart / New York: Georg Thieme Verlag.
- Kral, V. A., 1962. Senescent forgetfulness: benign and malignant. *Can Med Assoc J.* 86, 257-260.

- Kraepelin, E., 1913. *Psychiatrie- Ein Lehrbuch für Studierende und Aerzte* (8. Auflage). Leipzig: Johann Ambrosius Barth.
- Krasuski, J. S., Alexander, G. E., Horwitz, B., Daly, E. M., Murphy, D. G., Rapoport, S. I. and Schapiro, M. B., 1998. Volumes of medial temporal lobe structures in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment (and in healthy controls). *Biol Psychiatry*. 43, 60-68.
- Laakso, M. P., Soininen, H., Partanen, K., Helkala, E. L., Hartikainen, P., Vainio, P., Hallikainen, M., Hanninen, T. and Riekkinen, P. J., Sr., 1995. Volumes of hippocampus, amygdala and frontal lobes in the MRI-based diagnosis of early Alzheimer's disease: correlation with memory functions. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect*. 9, 73-86.
- Leach, J. & Levy, R., 1994. Reflections on the NINCDS/ADRDA criteria for the Diagnosis of Alzheimer's Disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 9, 173-179.
- Lehericy, S., Baulac, M., Chiras, J., Pierot, L., Martin, N., Pillon, B., Deweer, B., Dubois, B. and Marsault, C., 1994. Amygdalohippocampal MR volume measurements in the early stages of Alzheimer disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. 15, 929-937.
- Levine, B., Stuss, D. T., & Milberg, W. P., 1995. Concept generation: Validation of a test of executive functioning in a normal aging population. *Journal of Clinical and Experimental Psychology*, 17, 206-216.
- Levy, R., 1994. Aging-associated cognitive decline. Working Party of the International Psychogeriatric Association in collaboration with the World Health Organization. *Int Psychogeriatr*. 6, 63-68.
- Lezak, M. D., 1995. *Neuropsychological Assessment*. New York : Oxford University.
- Matsunari, I., Samuraki, M., Chen, W.-P., Yanase, D., Takeda, N., Ono, K., Yoshita, M., Matsuda, H., Yamada, M., Kinuya, S., 2007. Comparison of 18-F-FDG PET and optimized voxel-based morphometry for detection of Alzheimer's disease: Aging effect on diagnostic performance. *J Nucl Med*, 48, 12, 1961-1969.
- Martin, P., Ettrich, K. U., Lehr, U., Roether, D., Martin, M. & Fischer-Cyrlies, A. (Hrsg.), 2000. *Aspekte der Entwicklung im mittleren und höheren Lebensalter: Ergebnisse der Interdisziplinären Längsschnittstudie des Erwachsenenalters (ILSE)*. Darmstadt: Steinkopff.
- Markowitsch, H. J., 1992. *Neuropsychologie des Gedächtnisses*. Göttingen: Hogrefe-Verlag.
- May, A. and Gaser, C., 2006. Magnetic resonance-based morphometry: a window into structural plasticity of the brain. *Curr Opin Neurol*. 19, 407-411.
- Mayeux, R., Tang, M. X., Jacobs, D. M., Manly, J., Bell, K., Merchant, C., Small, S. A., Stern, Y., Wisniewski, H. M. and Mehta, P. D., 1999. Plasma amyloid beta-peptide 1-42 and incipient Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 46, 412-416.

- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D. and 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.
- Mohs, R. C., Kim, Y., Johns, C. A., Dunn, D. D., & Davis, K. L., 1986. Assessing change in Alzheimer's disease: Memory and language tests. In: Poon, L. W. et al. (Hrsg.). *Handbook for clinical memory assessment of older adults*. S. 149-155. Washington D. C.: American Psychological Association.
- Morris, J. C., 1993. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology*. 43, 2412-2414.
- Morris, J. C., Heyman, A., Mohs, R. C., Hughes, J. P., van Belle, G., Fillenbaum, G., Mellits, E. D. and Clark, C., 1989. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*. 39, 1159-1165.
- Morris, J. C., Mohs, R. C., Rogers, H., Fillenbaum, G. and Heyman, A., 1988. Consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD) clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Psychopharmacol Bull*. 24, 641-652.
- Morris, J. C., Storandt, M., Miller, J. P., McKeel, D. W., Price, J. L., Rubin, E. H. and Berg, L., 2001. Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 58, 397-405.
- Mortimer, J. A., Snodon, D. A., Markesbery, W. R., 2003. Head circumference, education and risk of dementia: findings from Nun Study. *J Clin Exp Neuropsychol*. 25, 671-679.
- Mueller, E. A., Moore, M. M., Kerr, D. C., Sexton, G., Camicioli, R. M., Howieson, D. B., Quinn, J. F. and Kaye, J. A., 1998. Brain volume preserved in healthy elderly through the eleventh decade. *Neurology*. 51, 1555-1562.
- Murphy, D. G., DeCarli, C. D., Daly, E., Gillette, J. A., McIntosh, A. R., Haxby, J. V., Teichberg, D., Schapiro, M. B., Rapoport, S. I. and Horwitz, B., 1993. Volumetric magnetic resonance imaging in men with dementia of the Alzheimer type: correlations with disease severity. *Biol Psychiatry*. 34, 612-621.
- Nieuwenhuys, R., Voogd, J., van Huijen, C., 1991. *Das Zentralnervensystem des Menschen* (2. Auflage). Berlin: Springer.
- Nolte, J., 2002. *The Human Brain* (5. Auflage). St. Louis: Mosby.
- Obermüller, Klara, 2006. *Es schneit in meinem Kopf. Erzählungen über Alzheimer und Demenz*. Zürich: Nagel & Kimche.
- Pantel, J., Kratz, B., Essig, M. and Schröder, J., 2003. Parahippocampal volume deficits in subjects with aging-associated cognitive decline. *Am J Psychiatry*. 160, 379-382.

- Pantel, J., Schönknecht, P., Essig, M. and Schröder, J., 2004a. Distribution of cerebral atrophy assessed by magnetic resonance imaging reflects patterns of neuropsychological deficits in Alzheimer's dementia. *Neurosci Lett.* 361, 17-20.
- Pantel, J., Schönknecht, P., Essig, M. and Schröder, J., 2004b. Neuropsychological correlates of cerebral atrophy in Alzheimer's dementia. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 72, 192-203.
- Pantel, J., Schröder, J., Schmitt, R., Schad, L. R., Knopp, M. V., Geissler, M., Uhde, W. H., Bluml, S., Friedlinger, M., Klemenz, M., Essig, M. and Sauer, H., 1996. Quantitative magnetic resonance tomography and the severity of deficits in dementia of the Alzheimer type. *Nervenarzt.* 67, 46-52.
- Pantel, J. & Schröder, J. 2006. Zerebrale Korrelate klinischer und neuropsychologischer Veränderungen in den Verlaufsstadien der Alzheimer-Demenz. Darmstadt: Steinkopff-Verlag.
- Parnetti, L., Lowenthal, D. T., Presciutti, O., Pelliccioli, G. P., Palumbo, R., Gobbi, G., Chiarini, P., Palumbo, B., Tarducci, R. and Senin, U., 1996. ¹H-MRS, MRI-based hippocampal volumetry, and ^{99m}Tc-HMPAO-SPECT in normal aging, age-associated memory impairment, and probable Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc.* 44, 133-138.
- Passe, T. J., Rajagopalan, P., Tupler, L. A., Byrum, C. E., MacFall, J. R. and Krishnan, K. R., 1997. Age and sex effects on brain morphology. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 21, 1231-1237.
- Pearlson, G. D., Harris, G. J., Powers, R. E., Barta, P. E., Camargo, E. E., Chase, G. A., Noga, J. T. and Tune, L. E., 1992. Quantitative changes in mesial temporal volume, regional cerebral blood flow, and cognition in Alzheimer's disease. *Arch Gen Psychiatry.* 49, 402-408.
- Pennanen, C., Kivipelto, M., Tuomainen, S., Hartikainen, P., Hanninen, T., Laakso, M. P., Hallikainen, M., Vanhanen, M., Nissinen, A., Helkala, E. L., Vainio, P., Vanninen, R., Partanen, K. and Soininen, H., 2004. Hippocampus and entorhinal cortex in mild cognitive impairment and early AD. *Neurobiol Aging.* 25, 303-310.
- Peters, A., Morrison, J. H., Rosene, D. L. and Hyman, B. T., 1998. Feature article: are neurons lost from the primate cerebral cortex during normal aging? *Cereb Cortex.* 8, 295-300.
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Ivnik, R. J., Kokmen, E. and Tangalos, E. G., 1994. Memory function in very early Alzheimer's disease. *Neurology.* 44, 867-872.
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Kokmen, E. and Tangalos, E. G., 1997. Aging, memory, and mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr.* 9 Suppl 1, 65-69.
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G. and Kokmen, E., 1999. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol.* 56, 303-308.

- Petersen, R. C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rabins, P. V., Ritchie, K.,
Rossor, M., Thal, L. and Winblad, B., 2001. Current concepts in mild cognitive
impairment. *Arch Neurol.* 58, 1985-1992.
- Petersen, R. C., 2003. Mild cognitive impairment clinical trials. *Nat Rev Drug Discov.* 2, 646-
653.
- Petersen, R. C., 2004. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med.* 256,
183-194.
- Pfefferbaum, A., Mathalon, D. H., Sullivan, E. V., Rawles, J. M., Zipursky, R. B. and Lim, K.
O., 1994. A quantitative magnetic resonance imaging study of changes in brain
morphology from infancy to late adulthood. *Arch Neurol.* 51, 874-887.
- Raskind, M. A., Peskind, E. R., Wessel, T. and Yuan, W., 2000. Galantamine in AD: A 6-
month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. The
Galantamine USA-1 Study Group. *Neurology.* 54, 2261-2268.
- Rasmusson, D. X., Zonderman, A. B., Kawas, C., Resnick, S. M., 1998. Effects of age and
dementia on the Trail Making Test. *The Clinical Neuropsychologist*, 12. 160-178.
- Raz, N., Gunning, F. M., Head, D., Dupuis, J. H., McQuain, J., Briggs, S. D., Loken, W. J.,
Thornton, A. E. and Acker, J. D., 1997. Selective aging of the human cerebral cortex
observed in vivo: differential vulnerability of the prefrontal gray matter. *Cereb Cortex.*
7, 268-282.
- Reisberg, B., Ferris, S. H., de Leon, M. J. and Crook, T., 1982. The Global Deterioration
Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry.* 139, 1136-
1139.
- Reitan, R. M. and Tarshes, E. L., 1959. Differential effects of lateralized brain lesions on the
trail making test. *J Nerv Ment Dis.* 129, 257-262.
- Reitan, R. M. and Wolfson, D., 1992. Conventional intelligence measurements and
neuropsychological concepts of adaptive abilities. *J Clin Psychol.* 48, 521-529.
- Ritchie, K., Artero, S. and Touchon, J., 2001. Classification criteria for mild cognitive
impairment: a population-based validation study. *Neurology.* 56, 37-42.
- Ritchie, K., Kildea, D. and Robine, J. M., 1992. The relationship between age and the
prevalence of senile dementia: a meta-analysis of recent data. *Int J Epidemiol.* 21,
763-769.
- Ritchie, K., Ledesert, B. and Touchon, J., 2000. Subclinical cognitive impairment:
epidemiology and clinical characteristics. *Compr Psychiatry.* 41, 61-65.
- Rosen, W. G., Mohs, R. C. and Davis, K. L., 1984. A new rating scale for Alzheimer's
disease. *Am J Psychiatry.* 141, 1356-1364.
- Ryden, M. B., 1988. Aggressive behavior in persons with dementia who live in the
community. *Alzheimer's Disease and Associated Disorders*, 2, S. 342-355.

- Salat, D. H., Kaye, J. A. and Janowsky, J. S., 1999. Prefrontal gray and white matter volumes in healthy aging and Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 56, 338-344.
- Salat, D. H., Kaye, J. A. and Janowsky, J. S., 2001. Selective preservation and degeneration within the prefrontal cortex in aging and Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 58, 1403-1408.
- Salmond, C. H., Ashburner, J., Vargha-Khadem, F., Connelly, A., Gadian, D. G. and Friston, K. J., 2002. Distributional assumptions in voxel-based morphometry. *Neuroimage.* 17, 1027-1030.
- Scheltens, P., Fox, N., Barkhof, F. and De Carli, C., 2002. Structural magnetic resonance imaging in the practical assessment of dementia: beyond exclusion. *Lancet Neurol.* 1, 13-21.
- Scheltens, P., Leys, D., Barkhof, F., Huglo, D., Weinstein, H. C., Vermersch, P., Kuiper, M., Steinling, M., Wolters, E. C. and Valk, J., 1992. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 55, 967-972.
- Schmidtke, K. and Hermeneit, S., 2008. High rate of conversion to Alzheimer's disease in a cohort of amnesic MCI patients. *Int Psychogeriatr.* 20, 96-108.
- Schönknecht, P., Pantel, J., Hunt, A., Volkman, M., Buerger, K., Hampel, H. and Schröder, J., 2003. Levels of total tau and tau protein phosphorylated at threonine 181 in patients with incipient and manifest Alzheimer's disease. *Neurosci Lett.* 339, 172-174.
- Schönknecht, P., Pantel, J., Kruse, A. and Schröder, J., 2005. Prevalence and natural course of aging-associated cognitive decline in a population-based sample of young-old subjects. *Am J Psychiatry.* 162, 2071-2077.
- Schönknecht, P., Pantel, J., Kaiser, E., Thomann, P. and Schröder, J., 2007. Increased tau protein differentiates mild cognitive impairment from geriatric depression and predicts conversion to dementia. *Neurosci Lett.* 416, 39-42.
- Schönknecht, P., Hunt, A., Henze, M., Toro, P., Seidl, U., Pantel, J., Haberkorn, U., Schröder, J. Neural correlates of cognition deficits in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease as assessed by the CERAD neuropsychological test battery, in Vorbereitung.
- Schott, J. M., Kennedy, J. and Fox, N. C., 2006. New developments in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Curr Opin Neurol.* 19, 552-558.
- Schröder, J., Kratz, B., Pantel, J., Minnemann, E., Lehr, U. and Sauer, H., 1998. Prevalence of mild cognitive impairment in an elderly community sample. *J Neural Transm Suppl.* 54, 51-59.
- Schröder, S. G., 2000. Psychopathologie der Alzheimer Demenz. In Calabrese, P. & Förstl, H. (Hrsg.). *Psychopathologie und Neuropsychologie der Demenzen.* S. 51-67. Lengerich: Pabst.

- Schröder, J., Pantel, J. & Förstl, H., 2004. Demenzielle Erkrankungen- Ein Überblick. In: Kurse, A. & Martin, M. (Hrsg.). Enzyklopädie der Gerontologie. Bern: Verlag Huber.
- Schröder, J. Schönknecht, P., Essig M. & Pantel, J. 2007. Die leichte kognitive Beeinträchtigung: Symptomatik, Epidemiologie und Verlauf . In: Wahl, H.-W. & Mollenkopf, H. (Hrsg.): Altersforschung am Beginn des 21. Jahrhunderts. Heidelberg: AKA-Verlag, S. 163-184.
- Seab, J. P., Jagust, W. J., Wong, S. T., Roos, M. S., Reed, B. R. and Budinger, T. F., 1988. Quantitative NMR measurements of hippocampal atrophy in Alzheimer's disease. *Magn Reson Med.* 8, 200-208.
- Shiino, A., Watanabe, T., Maeda, K., Kotani, E., Akiguchi, I. and Matsuda, M., 2006. Four subgroups of Alzheimer's disease based on patterns of atrophy using VBM and a unique pattern for early onset disease. *Neuroimage.* 33, 17-26.
- Shulman, K. I., 1986. "Dementia in the house". *Cmaj.* 135, 1065, 1070.
- Small, B. J., Mobly, J. L., Laukka, E. J., Jones, S. and Backman, L., 2003. Cognitive deficits in preclinical Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand Suppl.* 179, 29-33.
- Smith, S. M., Rao, A., De Stefano, N., Jenkinson, M., Schott, J. M., Matthews, P. M. and Fox, N. C., 2007. Longitudinal and cross-sectional analysis of atrophy in Alzheimer's disease: cross-validation of BSI, SIENA and SIENAX. *Neuroimage.* 36, 1200-1206.
- Stern, Y., 2002. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychological Society,* 8, 448-460.
- Stoppe, G., 2000. Depression und Alzheimer-Demenz. In Calabrese, P. & Förstl, H. (Hrsg.). *Psychopathologie und Neuropsychologie der Demenzen.* S. 68-86. Lengerich: Pabst.
- Storandt, M., Grant, E. A., Miller, J. P. and Morris, J. C., 2002. Rates of progression in mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Neurology.* 59, 1034-1041.
- Stoub, T. R., deToledo-Morrell, L., Stebbins, G. T., Leurgans, S., Bennett, D. A. and Shah, R. C., 2006. Hippocampal disconnection contributes to memory dysfunction in individuals at risk for Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 103, 10041-10045.
- Sullivan, E. V., Marsh, L., Mathalon, D. H., Lim, K. O. and Pfefferbaum, A., 1995. Age-related decline in MRI volumes of temporal lobe gray matter but not hippocampus. *Neurobiol Aging.* 16, 591-606.
- Taki, Y., Goto, R., Evans, A., Zijdenbos, A., Neelin, P., Lerch, J., Sato, K., Ono, S., Kinomura, S., Nakagawa, M., Sugiura, M., Watanabe, J., Kawashima, R. and Fukuda, H., 2004. Voxel-based morphometry of human brain with age and cerebrovascular risk factors. *Neurobiol Aging.* 25, 455-463.
- Talairach, J. & Tournoux, 1988. *Co-Planar Stereotaxis Atlas of the Human Brain.* New York: Thieme-Verlag.

- Teipel, S. J., Willoch, F., Ishii, K., Burger, K., Drzezga, A., Engel, R., Bartenstein, P., Moller, H. J., Schwaiger, M. and Hampel, H., 2006. Resting state glucose utilization and the CERAD cognitive battery in patients with Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 27, 681-690.
- Teng, E., Lu, P. H. and Cummings, J. L., 2007. Neuropsychiatric symptoms are associated with progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 24, 253-259.
- Terry, R. D., DeTeresa, R. and Hansen, L. A., 1987. Neocortical cell counts in normal human adult aging. *Ann Neurol*. 21, 530-539.
- Thomann, P. A., Dos Santos, V., Toro, P., Schönknecht, P., Essig, M. and Schröder, J., 2007. Reduced olfactory bulb and tract volume in early Alzheimer's disease-A MRI study. *Neurobiol Aging*.
- Thomann, P. A., Roth, A. S., Dos Santos, V., Toro, P., Essig, M. and Schröder, J., 2008. Apolipoprotein E Polymorphism and Brain Morphology in Mild Cognitive Impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 26, 300-305.
- Thomann, P. A., Schlafer, C., Seidl, U., Dos Santos, V., Essig, M. and Schröder, J., 2008. The cerebellum in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease - A structural MRI study. *J Psychiatr Res*.
- Thomann, P. A., Schläfer, C., Seidl, U., Dos Santos, V., Essig, M. and Schröder, J., 2008. The cerebellum in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease - a structural MRI study. *J Psychiatr Res*. 42, 1198-1202.
- Thomann, P. A., Toro, P., Dos Santos, V., Essig, M. and Schröder, J., 2008. Clock drawing performance and brain morphology in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain Cogn*. 67, 88-93.
- Thompson, P. M., Hayashi, K. M., Sowell, E. R., Gogtay, N., Giedd, J. N., Rapoport, J. L., de Zubicaray, G. I., Janke, A. L., Rose, S. E., Semple, J., Doddrell, D. M., Wang, Y., van Erp, T. G., Cannon, T. D. and Toga, A. W., 2004. Mapping cortical change in Alzheimer's disease, brain development, and schizophrenia. *Neuroimage*. 23 Suppl 1, S2-18.
- Tierney, M. C., Szalai, J. P., Snow, W. G., Fisher, R. H., Nores, A., Nadon, G., Dunn, E. and St George-Hyslop, P. H., 1996. Prediction of probable Alzheimer's disease in memory-impaired patients: A prospective longitudinal study. *Neurology*. 46, 661-665.
- Tisserand, D. J., Pruessner, J. C., Sanz Arigita, E. J., van Boxtel, M. P., Evans, A. C., Jolles, J. and Uylings, H. B., 2002. Regional frontal cortical volumes decrease differentially in aging: an MRI study to compare volumetric approaches and voxel-based morphometry. *Neuroimage*. 17, 657-669.

- Tisserand, D. J., van Boxtel, M. P., Pruessner, J. C., Hofman, P., Evans, A. C. and Jolles, J., 2004. A voxel-based morphometric study to determine individual differences in gray matter density associated with age and cognitive change over time. *Cereb Cortex*. 14, 966-973.
- Tombaugh, T. N., 2004. Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. *Arch Clin Neuropsychol*. 19, 203-214.
- Trepel, M., 1995. Neuroanatomie. München: Urban & Schwarzenberg.
- Tyler, L. K., Marslen-Wilson, W. and Stamatakis, E. A., 2005. Dissociating neuro-cognitive component processes: voxel-based correlational methodology. *Neuropsychologia*. 43, 771-778.
- van der Vlies, A. E., Pijnenburg, Y. A., Koene, T., Klein, M., Kok, A., Scheltens, P., van der Flier, W. M., 2007. Cognitive Impairment in Alzheimer's disease is modified by APOE genotype. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 24, 98-103.
- van Duijn, C. M., Hendriks, L., Farrer, L. A., Backhovens, H., Cruts, M., Wehnert, A., Hofman, A. and Van Broeckhoven, C., 1994. A population-based study of familial Alzheimer disease: linkage to chromosomes 14, 19, and 21. *Am J Hum Genet*. 55, 714-727.
- Victoroff, J., Mack, W. J., Grafton, S. T., Schreiber, S. S. and Chui, H. C., 1994. A method to improve interrater reliability of visual inspection of brain MRI scans in dementia. *Neurology*. 44, 2267-2276.
- Wächtler, C. (Hrsg.), 2003. Demenzen. 2. Auflage. Stuttgart: Thieme Verlag
- Walter, J. & Haas, C., 2003. Molekulare Zellbiologie der Alzheimer-Demenz. In: Lehrbuch der Gerontopsychiatrie- und psychotherapie (S. 37-45). Stuttgart: Thieme-Verlag.
- Wechsler, D., 1987. WMS-R: Wechsler Memory Scale-Revised (Manual). San Antonio: The Psychological Corporation.
- Welsh, K. A., 1991. Detection of early dementia in the elderly. *Exp Aging Res*. 17, 101.
- Welsh, K. A., Butters, N., Hughes, J. P., Mohs, R. C. and Heyman, A., 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. *Arch Neurol*. 49, 448-452.
- Welsh, K. A., Butters, N., Mohs, R. C., Beekly, D., Edland, S., Fillenbaum, G. and 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 (WHO), Internationale Klassifikation psychischer Störungen, ICD, 10. Auflage, Kapitel V (F) Klinisch-diagnostische Leitlinien , 1993. Seattle: Huber.

- Weltgesundheitsorganisation (WHO), 2005. Taschenführer zur ICD-10 Klassifikation psychischer Störungen. Bern: Huber.
- Wenzel & Schröder, S. G., 1998. Tagesrhythmik psychomotorischer Unruhe bei Demenz. *Nervenarzt*, 69, Suppl., 127.
- Weyerer, S. and Dilling, H., 1984. Prevalence and treatment of psychiatric diseases in the general population. Results of a field study in 3 communities of Upper Bavaria. *Nervenarzt*. 55, 30-42.
- Wiedemann, E., Schönknecht, P., Toro, P., Barth, S. & Schröder, J. Neuropsychologische Profile bei leichter kognitiver Beeinträchtigung, in Vorbereitung.
- Winblad, B., Engedal, K., Soininen, H., Verhey, F., Waldemar, G., Wimo, A., Wetterholm, A. L., Zhang, R., Haglund, A. and Subbiah, P., 2001. A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. *Neurology*. 57, 489-495.
- Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., Jelic, V., Fratiglioni, L., Wahlund, L. O., Nordberg, A., Backman, L., Albert, M., Almkvist, O., Arai, H., Basun, H., Blennow, K., de Leon, M., DeCarli, C., Erkinjuntti, T., Giacobini, E., Graff, C., Hardy, J., Jack, C., Jorm, A., Ritchie, K., van Duijn, C., Visser, P. and Petersen, R. C., 2004. Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med*. 256, 240-246.
- Wright, I. C., McGuire, P. K., Poline, J. B., Traverso, J. M., Murray, R. M., Frith, C. D., Frackowiak, R. S. and Friston, K. J., 1995. A voxel-based method for the statistical analysis of gray and white matter density applied to schizophrenia. *Neuroimage*. 2, 244-252.
- Zec, R. F., 1993. Neuropsychological functioning in Alzheimer's disease. In Parks, R. W., Zec, R. F. & Wilson, R. S. (Hrsg.). *Neuropsychology of Alzheimer's disease and other dementias*. S. 3-80. New York: Oxford University Press.
- Zonderman, A. B., 2005. Predicting Alzheimer's disease in the Baltimore longitudinal study of aging. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 18, 192-195.

7.1 Eigene Veröffentlichungen

- Thomann, P. A., Toro, P., **Dos Santos, V.**, Essig, M., Schröder, J. (2008). Clock drawing performance and brain morphology in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain Cognition* 67, 88-93
- Thomann, P. A., Roth, A., **Dos Santos, V.**, Toro, P., Essig, M., Schröder, J. (2008) Apolipoprotein E Polymorphism and Brain Morphology in Mild Cognitive Impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 26, 300-5
- Thomann, P. A., Schläfer, C., Seidl, U., **Dos Santos, V.**, Essig, M., Schröder, J. (2008). The cerebellum in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease – a structural MRI study. *J Psychiatr Res*, 42, 1198-202
- Thomann, P. A., **Dos Santos, V.**, Toro, P., Schönknecht, P., Essig, M., Schröder, J. (2009). Reduced olfactory bulb and tract volume in early Alzheimer's disease - a MRI study. *Neurobiol Aging*, 30, 838-41
- Thomann, P. A., Wüstenberg, T., **Dos Santos, V.**, Bachmann, S., Essig, M., Schröder, J. (2009). Neurological soft signs and brain morphology in first-episode schizophrenia. *Psychol Med*, 39, 371-9
- Thomann, P. A., **Dos Santos, V.**, Seidl, U., Essig, M., Schröder, J. (2009) MRI-derived atrophy of the olfactory bulb and tract in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 17, 213-21
- Thomann, P. A., Roebel, M., **Dos Santos, V.**, Bachmann, S., Essig, M., Schröder, J. Cerebellar substructures and neurological soft signs in first-episode schizophrenia. *Psychiat Res Neuroim*, im Druck
- Dos Santos, V.**, Thomann, P. A., Seidl, U., Ahlsdorf, E., Essig, M. und Schröder, J. CERAD test performance and its morphological cerebral correlates in mild cognitive impairment and Alzheimer's Disease, eingereicht bei *Brain Cognition*
- Schröder, J., Yuanrong, Y, Thomann, P. A., **Dos Santos, V.**, Essig, M., Torrey, E. F., Yolken, R. H., Karlsson, H. The presence of HERV-W related RNA in cerebrospinal fluid is associated with brain tissue loss in patients with first-episode schizophrenia spectrum disorder, in Vorbereitung

8 Anhang

A

A1 Diagnostische Kriterien für eine Alzheimer Demenz
(ICD-10 und DSM-IV)

A2 Diagnostische Kriterien für eine Alzheimer Demenz
(NINCDS-ADRDA)

B Epidemiologische Daten einer Alzheimer Demenz
(Deutsche Alzheimer Gesellschaft, 2006)

A1 Diagnostische Kriterien für eine Alzheimer Demenz (ICD-10 und DSM-IV)

Diagnostische Kriterien für eine AD nach ICD-10 (WHO, 1993 und 2005) und DSM-IV (APA, 1994) im Vergleich

	ICD-10	DSM-IV
Kognitives Störungsprofil	Abnahme des Gedächtnisses und des Denkvermögens, der Urteilskraft, des Ideenflusses und der Informationsverarbeitung	Nachweis einer Gedächtnisstörung und mindestens eine der folgenden kognitiven Störungen: Aphasie, Apraxie, Agnosie, Störungen der Exekutivfunktionen
Alltagsbeeinträchtigung	Beträchtliche Beeinträchtigungen der Aktivitäten des täglichen Lebens (Waschen, Ankleiden, Essen und persönliche Hygiene)	Bedeutsame Beeinträchtigungen in sozialen und beruflichen Funktionsbereichen und deutliche Verschlechterung gegenüber einem früheren Leistungsniveau
Verlauf	Schleichender Beginn mit langsamer Verschlechterung. Im weiteren Verlauf kann ein Plateau erreicht werden	Schleichender Beginn und fortgesetzter kognitiver Abbau
Ausschlussdiagnostik	Fehlen klinischer Hinweise oder spezieller Untersuchungsbefunde, die auf eine System- oder Hirnerkrankung hinweisen, welche eine Demenz verursachen kann (insbesondere vaskuläre Ursachen)	Ausschluss von ZNS-, systemischen und substanzinduzierten Erkrankungen sowie anderen psychiatrischen Störungen (z.B. Depression), die eine Demenz verursachen können
Bewusstseinsklarheit	Ausschluss quantitativer Bewusstseinstörungen	Die Defizite treten nicht ausschließlich im Verlauf eines Delirs auf
Zeitkriterium	Dauer der Symptome seit mindestens sechs Monaten	Kein Zeitkriterium

A2 Diagnostische Kriterien für eine Alzheimer Demenz (NINCDS-ADRDA)

Diagnostische Kriterien für eine AD, NINCDS-ADRDA (nach McKhann et al., 1984, leicht gekürzt)

- I. Die klinischen Diagnosekriterien einer *wahrscheinlichen Demenz vom Alzheimer Typ* beinhalten:
 - klinisch festgestellte Demenz, die durch die Mini Mental State Examination (Folstein, Folstein & McHugh, 1975) oder vergleichbare Verfahren gestützt und durch neuropsychologische Tests bestätigt wird;
 - Defizite in zwei oder mehr kognitiven Bereichen;
 - progressive Verschlechterung von Gedächtnisfunktionen und anderen kognitiven Funktionen;
 - keine Bewusstseinsstrübung;
 - Krankheitsbeginn zwischen 40. und 90. Lebensjahr, meistens nach dem 65. Lebensjahr;
 - fehlende systemische oder zerebrale Erkrankungen, die direkt oder indirekt für die fortschreitenden Defizite von Gedächtnis und anderen kognitiven Funktionen verantwortlich sein könnten.
 - II. Die Diagnose wird erhärtet durch:
 - progressive Verschlechterung von spezifischen kognitiven Funktionen, z.B. Sprache (Aphasie), Motorik (Apraxie) und Wahrnehmung (Agnosie);
 - Beeinträchtigung der alltäglichen Aktivitäten und Veränderungen des Verhaltens;
 - ähnliche Erkrankungen in der Familienanamnese, v.a. wenn sie durch eine neuropathologische Untersuchung bestätigt wurden;
 - Laboruntersuchungen: normaler Liquor; normales oder unspezifisch verändertes EEG; mit bildgebenden Untersuchungen dokumentierte progressive zerebrale Atrophie.
 - III. Mit der Diagnose vereinbare klinische Symptome (nach Ausschluss anderer Demenzursachen):
 - Phasen von Stillstand im Krankheitsverlauf
 - Begleitsymptome wie Depression, Schlaflosigkeit, Inkontinenz, Halluzinationen, plötzliche verbale, emotionale oder physische Ausbrüche, Störungen von Sexualfunktionen, Gewichtsverlust;
 - andere neurologische Störungen, besonders in fortgeschrittenen Krankheitsstadien
 - epileptische Anfälle in fortgeschrittenen Krankheitsstadien
 - altersentsprechend normale Bildgebung.
 - IV. Symptome, die die Diagnose unwahrscheinlich machen:
 - plötzlicher Krankheitsbeginn;
 - fokale neurologische Zeichen im Frühstadium der Erkrankung;
 - epileptische Anfälle oder Gangstörung im Frühstadium der Erkrankung.
 - V. Klinische Diagnose einer *möglichen Demenz vom Alzheimer Typ*:
 - feststellbare Demenz, aber keine anderen neurologischen, psychiatrischen oder systemischen Erkrankungen, die eine Demenz verursachen könnten; Vorliegen atypischer Formen bzgl. Krankheitsbeginn, klinischem Erscheinungsbild oder Verlauf;
 - Vorliegen einer weiteren systemischen oder zerebralen Erkrankung, die nicht als Ursache der Demenz betrachtet wird;
 - Verwendung in Forschungsuntersuchungen bei Auftreten eines einzelnen, progressiven, schweren kognitiven Defizits, für das keine andere Ursache festgestellt werden kann.
 - VI. Diagnosekriterien einer *definitiven Demenz vom Alzheimer Typ*:
 - klinische Kriterien für eine wahrscheinliche Demenz vom Alzheimer Typ sind erfüllt und
 - histopathologischer Befund von Biopsie oder Autopsie des Gehirns typisch für Demenz vom Alzheimer Typ.
-

B Epidemiologische Daten einer Alzheimer Demenz (Deutsche Alzheimer Gesellschaft, 2006)

Prävalenzen aller Demenzen in Abhängigkeit vom Alter (ca. 70 % davon AD)

Altersgruppe	Mittlere Prävalenzrate (%)	Geschätzte Krankenzahl nach Altersstruktur im Jahr 2004
65-69	1,2	62.000
70-74	2,8	101.000
75-79	6,0	180.000
80-84	13,3	285.000
85-89	23,9	190.000
90 und älter	34,6	215.000
65 und älter	7,2	1.033.000

Inzidenzraten aller Demenzen in Abhängigkeit vom Alter (ca. 70 % davon AD)

Altersgruppe	Mittlere Inzidenzrate pro Jahr (%)	Schätzung der jährlichen Neuerkrankungen in Deutschland im Jahr 2004
65-69	0,4	21.000
70-74	0,9	32.000
75-79	1,9	54.000
80-84	4,1	76.000
85-89	6,5	40.000
90 und älter	10,1	42.000
65 und älter	1,8	265.000

Geschätzte Zunahme der Alzheimer-Fälle für die Jahre 2000 bis 2050

Jahr	2000	2010	2020	2030	2040	2050
Krankenzahl	935.000	1.165.000	1.415.000	1.690.000	1.920.000	2.290.000

9 Lebenslauf

PERSONALIEN

Name: Dipl.-Psych. Vasco Dos Santos Pedro
Geburtsdatum: 29.10.1973
Geburtsort: Frankfurt am Main
Familienstand: verheiratet
Ehefrau: Gela Dos Santos Pedro, Germanistin M. A.
Vater: Joaquim Tavares Pedro, Chemikant und Elektriker in Rente
Mutter: Maria Madalena Dos Santos Gradim Pedro, Hausfrau

SCHULISCHER WERDEGANG und ERSTAUSBILDUNG

1980 – 1984 Grundschule Max-von-Gagern, Kelkheim am Taunus
1984 – 1990 Gesamtschule Staufen, Mittlere Reife, Kelkheim am Taunus
1990 – 1992 Ludwig-Erhard-Schule, Höhere Handelsschule, Frankfurt am Main
1992 – 1995 Ludwig-Erhard-Schule, Kaufm. Berufsschule, Frankfurt am Main
1992 – 1995 Hoechst AG, Ausbildung zum Bürokaufmann, Frankfurt am Main
1995 – 1999 Hoechst AG, Kaufm. Angestellter (Marketing u. Werbung), Liederbach
1996 – 1997 Bethmann-Schule, Fachoberstufe C, Frankfurt am Main
1997 – 1999 Abendgymnasium, Neu-Isenburg
09.06.1999 Abitur

UNIVERSITÄRER WERDEGANG

WS 1999 Beginn des Studiums der Psychologie an der Universität Heidelberg
12.07.2001 Diplom-Vorprüfung
19.01.2005 Diplom-Abschlussprüfung

BERUFLICHER WERDEGANG

15.02.2005- Diplom-Psychologe in der Sektion für Gerontopsychiatrische
31.05.2008 Forschung der Psychiatrischen Universitätsklinik Heidelberg (ZPM)
01.05.2005- Ausbildung zum Psychologischen Psychotherapeuten am Zentrum
21.04.2009 für Psychologische Psychotherapie (ZPP) der Universität Heidelberg
01.06.2008- Freiberuflich tätiger Diplom-Psychologe
30.04.2009
Seit Psychologischer Psychotherapeut an der Psychotherapeutischen Ambulanz
01.05.2009 der Sozialtherapeutischen Anstalt von Ludwigshafen

10 Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Johannes Schröder danke ich für die Überlassung des interessanten, neurowissenschaftlichen Themas dieser Arbeit. Von seiner hohen -spezifischen und breitenfachliche Kompetenz, vielen lebhaften Anregungen, hilfreichen Kritik und Ideen habe ich zu jedem Zeitpunkt vollste Unterstützung zur Realisierung der vorliegenden Arbeit von ihm erhalten.

Ganz besonders bedanken möchte ich mich bei meinem sehr geschätzten Kollegen Dr. med. Philipp A. Thomann, der mir mit seiner, mittlerweile sehr umfangreichen, Expertise auf dem Gebiet der strukturellen Bildgebung mit Geduld, wertvollen Anregungen sowie stets kollegialer Unterstützung wesentlich zur Entstehung der Dissertationsschrift beigetragen hat. Bei Herrn Prof. Dr. rer. nat. Dipl.-Psych. Joachim Funke bedanke ich mich für seine spontane Bereitschaft, meine Dissertation als Zweitgutachter zu betreuen.

Vielen Dank an alle Mitglieder der Arbeitsgruppe Gerontopsychiatrische Forschung! In einer sehr kollegialen Arbeitsatmosphäre erhielt ich durch einen fruchtbaren beruflichen und zwischenmenschlichen Umgang viel Unterstützung und Anregungen für die Promotion.

Bei meiner Ehefrau Gela Dos Santos Pedro möchte ich mich für ihr akribisches Korrekturlesen und ihre liebevolle sowie bedingungslose Unterstützung -auch zu anstrengenden und schwierigen Zeitpunkten- von ganzem Herzen bedanken.

Meiner Herkunftsfamilie danke ich für die stets vorbehaltlose Unterstützung und Förderung meiner beruflichen und privaten Vorhaben.

Vielen Dank an alle teilgenommenen Probanden und Patienten sowie an das Deutsche Krebsforschungszentrum (dkfz) in Heidelberg für die MR-Messungen und das zur Verfügung stellen der Daten.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich, dass ich die Promotionsarbeit *MR-Morphometrische Veränderungen und ihre Assoziationen zur neuropsychologischen Testleistung bei Patienten mit einer Leichten kognitiven Beeinträchtigung und Alzheimer Demenz* selbstständig verfasst habe und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe. Die verwendeten Quellen sind als solche kenntlich gemacht.

Heidelberg, den

Dipl.-Psych.

Vasco Dos Santos Pedro