

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. J. Förstl)

**Prädiktion eines progredienten Verlaufes bei
Patienten mit Leichter kognitiver Störung (LKS)
mittels Aufgaben-bezogener funktioneller
Magnetresonanztomografie (fMRT)**

Frank Tomas Elsäßer

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin (Dr. med.)
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny
Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. A. Kurz
2. Univ.-Prof. Dr. C. Zimmer

Die Dissertation wurde am 12.10.2010 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 01.02.2012 angenommen.

Widmung

In Liebe und Dankbarkeit.

Meinen Eltern

Lilly

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Alexander Kurz für die freundliche Doktorvaterschaft

Dr. rer. nat. Afra Wohlschläger, Dr. med. Christian Sorg und Dr. med. Timo Grimmer für die immer hilfsbereite, nimmermüde und sehr freundschaftliche Betreuung

PD Dr. med. Mark Mühlau für die hilfreiche Betreuung der VBM-Auswertungen

Dr. med. Valentin Riedl für Tipps und Tricks

Prof. Dr. med. Claus Zimmer, Prof. Dr. med. Bernhard Hemmer, Prof. Dr. med. Hans Förstl und Ihren Instituten/Kliniken für die freundliche Bereitstellung der nötigen Infrastruktur

Den Probandinnen und Probanden für ihre Teilnahme an der Studie

Angelika Elsässer, Till Elsässer und Lilian Bäumer für die Korrekturen

Meinen Stammtisch-Freunden für die moralische Unterstützung

Inhaltsverzeichnis

I	Einleitung	1
I.1	Einführung	1
I.1.1	Hintergrund	1
I.1.2	Untersuchungsziele	3
I.2	Leichte kognitive Störung (LKS)	5
I.3	Gedächtnis	9
II	Material und Methoden	12
II.1	Kognitive Tests	12
II.1.1	Mini-Mental-Status-Test	12
II.1.2	Clinical Dementia Rating	13
II.2	Magnet-Resonanz-Tomografie (MRT)	14
II.2.1	Der MRT-Scanner	14
II.2.2	Kernspin und Grundannahmen	16
II.2.3	Prinzip der MRT-Signalentstehung	18
II.2.4	Aufzeichnungszeitpunkte	18
II.2.5	Ortskodierung des MRT-Signals	19
II.2.6	MRT-Sequenzen	19
II.3	Funktionelle Magnetresonanztomografie und BOLD-Effekt	21
II.3.1	Von neuronaler zu hämodynamischer Aktivität	21
II.3.2	Der BOLD-Effekt	22
II.4	Statistical Parametric Mapping (SPM)	25
II.4.1	Präprozessierung	25
II.4.2	Analyseverfahren	26
II.4.3	Korrekturverfahren	27
II.5	Voxel-basierte Morphometrie (VBM)	28
II.6	Studienaufbau	29
II.7	Auswahl der Studienteilnehmer (Probanden)	31
II.7.1	Einschlusskriterien	31
II.7.2	Ausschlusskriterien	32
II.8	Paradigma für die fMRT-Untersuchungen	33
II.9	Versuchsaufbau im fMRT	36

II.10	Auswertungsmethoden	37
II.10.1	MRT-Einstellungen	37
II.10.2	Korrekturverfahren	37
III	Ergebnisse	39
III.1	Studienteilnehmer	39
III.2	Funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRT)	41
III.2.1	Prädiktion des klinischen Verlaufs: Subgruppenvergleich LKS-stabil vs. LKS-progredient	41
III.2.2	Gruppenvergleich LKS-Patienten vs. Gesunde Probanden (Kontrollgruppe)	41
III.2.3	Korrelationsanalysen	44
III.2.4	Verlaufsanalysen	45
III.2.5	Untersuchungsbedingung 2 (Unmittelbarer Abruf)	46
III.2.6	Untersuchungsbedingung 1 (Lernen)	46
III.2.7	Untersuchungsbedingung 3 (Rechnen)	47
III.3	Voxel-basierte Morphometrie (VBM)	48
III.3.1	Gruppenvergleich LKS-Patienten vs. Gesunde Probanden, Untersuchungszeitpunkt 1	49
III.3.2	Gruppenvergleich LKS-Patienten vs. Gesunde Probanden, Untersuchungszeitpunkt 2	50
III.3.3	Gruppenvergleich LKS-Patienten vs. Gesunde Probanden, Längsschnitt	51
III.4	Klinische Daten	52
IV	Diskussion	54
IV.1	Funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRT)	55
IV.1.1	Untersuchungsbedingung 4 (Verzögerter Abruf)	55
IV.1.2	Untersuchungsbedingung 2 (Unmittelbarer Abruf)	59
IV.1.3	Untersuchungsbedingung 1 (Lernbedingung)	60
IV.1.4	Untersuchungsbedingung 3 (Rechenbedingung)	61
IV.2	Voxel-basierte Morphometrie (VBM)	63
IV.3	Klinische Daten	66
IV.4	Stärken und Grenzen der Arbeit	68
IV.4.1	Stärken der Arbeit	68
IV.4.2	Grenzen der Arbeit	68
V	Fazit	70
V.1	Zusammenfassung	70
V.2	Ausblick	73
VI	Literaturverzeichnis	74

VII Anhang	85
VII.1 Ergebnisse fMRT-Analysen	85
VII.1.1 Untersuchungsbedingung 4 (Verzögerter Abruf)	85
VII.1.2 Untersuchungsbedingung 2 (Direkter Abruf)	91
VII.1.3 Untersuchungsbedingung 1 (Lernen)	96
VII.1.4 Untersuchungsbedingung 3 (Rechnen)	100
VII.2 Ergebnisse VBM-Analysen	105
VII.2.1 Transversal 1 (Gruppenvergleich Gesunde Probanden > LKS-Patienten; USZ1)	105
VII.2.2 Transversal 2 (Gruppenvergleich Gesunde Probanden > LKS-Patienten; USZ2)	105
VII.2.3 Interaktion (Längsschnittverlauf Gesunde Probanden > LKS-Patienten)	106
VII.2.4 Interaktion alternativ (Längsschnittverlauf LKS-Patienten > Gesunde Probanden)	108
VII.3 Ergebnisse Klinische Tests	107

Abbildungsverzeichnis

- Abb. I.1: Modell des Verlaufs einer LKS zur Alzheimer Demenz (AD) vor den Koordinaten Alter und Gedächtnisfunktion
- Abb. I.2: Einteilung des Langzeitgedächtnisses
- Abb. II.1: Zusammenhang Krankheits-Stadium und Ergebnis der CDR
- Abb. II.2: MRT-Scanner
- Abb. II.3: Oberflächenspule für die kraniale Bildgebung
- Abb. II.4: Wasserstoffkerne vor und nach Anlegen eines Magnetfeldes B_0
- Abb. II.5: Präzessionsbewegung der Atomkerne um die Feldlinien des äußeren Magnetfeldes B_0
- Abb. II.6: Veränderung des regionalen Blutflusses bei Aktivierung (Activated) vorher ruhender Neuronen (Resting)
- Abb. II.7: Modellhafter Verlauf des BOLD-Signals (häodynamischer Response) nach einer Stimulierung
- Abb. III.1: Gesunde Probanden, Untersuchungszeitpunkt 1, Untersuchungsbedingung 4 (Verzögerter Abruf)
- Abb. III.2: LKS-Patienten, Untersuchungszeitpunkt 1, Untersuchungsbedingung 4 (Verzögerter Abruf)
- Abb. III.3: fMRT-Gruppenvergleich Gesunde vs. LKS-Patienten, Untersuchungszeitpunkt 1, Untersuchungsbedingung 4 (Verzögerter Abruf)
- Abb. III.4: fMRT-Gruppenvergleich Gesunde vs. LKS-Patienten, Untersuchungszeitpunkt 2, Untersuchungsbedingung 4 (Verzögerter Abruf)
- Abb. III.5: fMRT-Korrelationsanalyse CDR-SOB, Untersuchungszeitpunkt 1, Untersuchungsbedingung 4 (Verzögerter Abruf)
- Abb. III.6: fMRT-Korrelationsanalyse CDR-SOB, Untersuchungszeitpunkt 2, Untersuchungsbedingung 4 (Verzögerter Abruf)
- Abb. III.7: fMRT-Verlaufsanalyse LKS-Patienten, Untersuchungsbedingung 4 (Verzögerter Abruf)
- Abb. III.8: fMRT-Verlaufsanalyse LKS-progrediente Patienten, Untersuchungsbedingung 4 (Verzögerter Abruf)
- Abb. III.9: VBM-Gruppenvergleich Gesunde vs. LKS-Patienten, Untersuchungszeitpunkt 1

Abb. III.10: VBM-Gruppenvergleich Gesunde vs. LKS-Patienten,
Untersuchungszeitpunkt 2

Abb. III.11: VBM-Gruppenvergleich Gesunde vs. LKS-Patienten, Längsschnitt

Tabellenverzeichnis

- Tab. II.1: Zeitintervall zwischen Untersuchungszeitpunkt 1 und 2
- Tab. II.2: Übersicht über die Untersuchungsbedingungen
- Tab. II.3: Tabelle zum zeitlichen Ablauf der Untersuchungsbedingungen
- Tab. III.1: Statistik zur Zusammensetzung der Studienteilnehmer zum Untersuchungszeitpunkt 1
- Tab. III.2: Statistik zur Zusammensetzung der Studienteilnehmer zum Untersuchungszeitpunkt 2
- Tab. VII.1: CDR-SOB und MMST (Durchschnittswerte, SD in Klammern)
- Tab. VII.2: Wortlistenlänge, erfolgreicher Abruf und Fehlerquote (Durchschnittswerte, SD in Klammern)

Abkürzungsverzeichnis

3-D	Dreidimensional
Abb.	Abbildung
ACh	Acetylcholin
AD	Alzheimer Demenz
ADL	Activities of daily living
APOE e4	Apolipoprotein E epsilon 4
APP	Amyloid-Precursor-Protein
ATP	Adenosintriphosphat
BA	Brodman-Areal
BOLD	Blood Oxygen Dependent Level
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CDR	Clinical Dementia Rating
CDR-SOB	Clinical Dementia Rating Sum of Boxes
CERAD-NP	Consortium to establish a registry for Alzheimer's disease
CT	Computertomografie
EEG	Elektroenzephalografie
EPI	Echo Planar Imaging
fdr	false discovery rate
¹⁸ F-FDG-PET	18-Fluor-Desoxy-Glukose-Positronen-Emissions-Tomografie
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FOV	Field Of View
fwe	familywise error rate
Hb	Hämoglobin
HDR	hämodynamische Response
HF-Puls	Hochfrequenz-Puls
ICD	International Classification of Diseases
KL A	Korrekturlevel A
KL B	Korrekturlevel B
LKS	Leichte Kognitive Störung
MCI	Mild Cognitive Impairment
MEG	Magnetenzephalografie

MMST	Mini-Mental-Status-Test
MNI	Montreal Neurological Institute
MPRAGE	magnetization prepared rapid acquisition gradient echo
MRT	Magnetresonanztomographie
O ₂	Oxygenium (Sauerstoff)
PAT	LKS-Patienten
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PROB	Gesunde Probanden
PROG	LKS-progrediente Patienten
SD	Standardabweichung
sec.	Sekunden
sog.	sogenannte
SPM	Statistical Parametric Mapping
STAB	LKS-stabile Patienten
Tab.	Tabelle
TE	Echozeit
TI	Inversion Time
TR	Repetitionszeit
USB	Untersuchungsbedingung
USZ	Untersuchungszeitpunkt
VBM	Voxel-basierte Morphometrie
WHO	World Health Organisation

I Einleitung

I.1 Einführung

I.1.1 Hintergrund

Die Leichte kognitive Störung (LKS) ist ein ätiologisch unspezifisches Syndrom. Es wird definiert durch subjektive kognitive Beschwerden, objektivierbare kognitive Einschränkungen und die erhaltene Fähigkeit zur Bewältigung des Alltagslebens (Petersen et al., 2001). Das Syndrom stellt ein Krankheits-Stadium dar, das zwischen der altersbedingten Einschränkung der kognitiven Funktionen eines Menschen und einer dementiellen Erkrankung einzuordnen ist.

Die besondere Herausforderung des Syndroms ist seine individuell höchst unterschiedliche Entwicklung: Basierend auf unterschiedlichen Ätiologien, präsentiert sich der Verlauf des LKS-Syndroms sehr heterogen. Der Krankheitsverlauf zeigt sich sowohl klinisch stabil, als auch pro- oder regredient (Busse et al., 2006). Eine zuverlässige Prognose ist daher initial für den Behandler kaum zu leisten, die Perspektive für den betroffenen Patienten ungewiss.

Es konnte bereits gezeigt werden, dass im Stadium der LKS ein erhöhtes Risiko der Progression zu einer dementiellen Erkrankung vorliegt (Luck et al., 2008). Es ist daher davon auszugehen, dass Erkrankungen, die einer Demenz zugrunde liegen, auch zu den möglichen Ätiologien der LKS gehören. Es wird beispielsweise davon ausgegangen, dass das LKS-Syndrom häufig bereits ein Prädemenzstadium der Alzheimer-Erkrankung darstellt (Kurz et al., 2004). In diesen Fällen ist mit einer Progression des Syndroms zu rechnen.

Initial bleibt jedoch meist unklar, in welchen Fällen eine solch progrediente Erkrankung zugrunde liegt und in welchen nicht. In dieser Situation wären die Identifikation der zugrunde liegenden Erkrankung sowie möglicherweise die Abschätzung des individuellen Risikos einer Progression von großem Nutzen.

Vor dem Hintergrund der aktuell limitierten therapeutischen Möglichkeiten könnte es dem betroffenen Patienten mit einer zuverlässigen Prognose zumindest ermöglicht werden, die weitere Lebensplanung entsprechend auszurichten. Es böte sich die Gelegenheit, verhaltenstherapeutische Maßnahmen einzuleiten und die Versorgung und Pflege frühzeitig zu regeln. Im Hinblick auf medikamentöse Interventionen würden sich jedoch – bei aktuellem Wissensstand – keine Unterschiede in der Therapie ergeben. Im Hinblick auf neue, verlaufsmodifizierende und sekundär präventive Therapieformen (Cummings et al., 2007)

könnte die Prognostik jedoch eine wichtige Rolle einnehmen. Möglicherweise bietet sich durch neue Verfahren die Chance zum frühzeitigen Eingriff im Krankheitsverlauf. Auch für zukünftige wissenschaftliche Untersuchungen der LKS wären Verfahren zur zuverlässigen Prognostik eine wichtige Ergänzung.

Der Verlauf der LKS wurde bereits in zahlreichen Arbeiten untersucht. Bisherige Studien verwenden für die Untersuchung der Progression der LKS nuklearmedizinische (Drzezga et al., 2005) (Chetelat et al., 2005) (Mosconi et al., 2004) oder liquoranalytische (Brys et al., 2009) (Ewers et al., 2007) (Hansson et al., 2006) Methoden und beweisen damit bereits prognostische Aussagekraft. Die genannten Methoden sind jedoch durch ihre Strahlenbelastung bzw. Invasivität mit einem vergleichsweise hohen Untersuchungsrisiko für den Patienten verbunden. Die nuklearmedizinischen Methoden sind zudem nur in größeren Zentren verfügbar. Daher gilt es, nach neuen, in den Kliniken gut verfügbaren und den Patienten möglichst wenig belastenden Methoden zur Prognose des Verlaufs zu forschen.

Ein Hoffnungsträger ist die funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRT). Mit ihr ist es möglich, durch Messung der regionalen Oxygenierung des Hämoglobins (Ogawa et al., 1990) Gehirnaktivität nicht-invasiv, ohne Strahlenbelastung sowie ohne den Einsatz von Kontrastmitteln darzustellen und damit das Untersuchungsrisiko erheblich zu reduzieren. Entsprechend des funktionellen Untersuchungsansatzes wird versucht, während einer Aktivierungsaufgabe Aktivierungsmuster zu identifizieren. Vor dem Hintergrund der geschilderten diagnostischen Herausforderung stellt sich die Frage, ob sich Aktivierungsmuster darstellen lassen, die mit einem progredienten Verlauf der LKS zu assoziieren sind, um sie dann als diagnostische und prognostische Marker klinisch einzusetzen.

In der vorliegenden Arbeit soll der Versuch unternommen werden, die Progredienz des LKS-Syndroms mit unterschiedlichen Methoden darzustellen und zu untersuchen. Im Fokus der Arbeit stehen Gruppenvergleiche, durchgeführt mit der Methode der funktionellen Magnetresonanztomografie. Als Aktivierungsaufgaben in der fMRT wurden das Erlernen und der freie Abruf von Wortpaaren gewählt. Ins Zentrum des Interesse rückt dabei vor allem die Untersuchungsbedingung des verzögerten Abrufs, da bekannt ist, dass diese kognitive Funktion bei der Alzheimer-Erkrankung frühzeitig betroffen und bereits im Stadium der LKS nachweisbar beeinträchtigt ist (Albert, 1996) (Linn et al., 1995).

Aufgrund des heterogenen Verlaufs der LKS ist die Untersuchung als Longitudinalstudie angelegt und umfasst für alle Studienteilnehmer zwei Untersuchungszeitpunkte im Abstand

von einem Jahr. Nach Kenntnis vorliegender Arbeiten (Bischkopf et al., 2002) ist innerhalb dieses Zeitraumes bei einem Teil der LKS-Patienten eine Progression der Symptomatik zu erwarten. Diese Progression soll durch wiederholte Durchführung standardisierter klinischer Tests objektiviert werden.

Um zu überprüfen, ob etwaige Veränderungen von Aktivierungsmustern lediglich auf veränderte morphologische Hirnstruktur zurückzuführen sind, werden die Untersuchungsgruppen zu beiden Untersuchungszeitpunkten zusätzlich mit einem strukturellen MRT-Bildgebungsverfahren (Voxel-basierte Morphometrie, VBM) (Ashburner und Friston, 2000) untersucht.

Als methodisch dritter Untersuchungsblock soll mit den begleitenden kognitiven Tests der klinische Verlauf dargestellt und untersucht werden. Hauptsächlich dienen die Ergebnisse dieser Tests jedoch der Gruppeneinteilung sowie der Korrelation mit Aktivierungsparametern.

I.1.2 Untersuchungsziele

Das **primäre Untersuchungsziel** dieser Arbeit ist es, mit Hilfe der fMRT Aktivierungsmuster zu identifizieren, die klinisch progrediente LKS-Patienten von klinisch stabilen LKS-Patienten auf Gruppenebene unterscheiden und damit eine Prädiktion des klinischen Verlaufs ermöglichen.

Zur Bearbeitung dieser Fragestellung erfolgt eine Einteilung der LKS-Patienten in zwei Subgruppen: eine LKS-progrediente und eine LKS-stabile Subgruppe. Die Einteilung basiert auf den Ergebnissen der begleitenden klinischen Tests. Von dieser Einteilung ausgehend soll ermittelt werden, ob sich die beiden Subgruppen schon zum ersten Untersuchungszeitpunkt in den fMRT-Aktivierungsmustern unterscheiden. Etwaige Unterschiede wären als prognostische Faktoren im Sinne des Untersuchungsziels zu werten.

Als Basis für die Beantwortung der Frage nach einer möglichen Prädiktion der Progredienz soll in einem weiteren Gruppenvergleich geklärt werden, ob LKS-Patienten grundsätzlich veränderte Aktivierungsmuster präsentieren. Hierbei sind sowohl eingeschränkte als auch pathologisch gesteigerte Aktivierungsmuster denkbar. Zum Zwecke dieser Untersuchungen wird zusätzlich eine Gruppe gesunder Kontrollen in die Studie eingeschlossen und mit dem LKS-Kollektiv verglichen.

Als Erweiterung der dichotomen Gruppeneinteilung soll die fMRT-Aktivität aller Studienteilnehmer (Kontrollen und LKS-Patienten) mit den jeweiligen Ergebnissen der klinischen Tests korreliert werden. Die Zielsetzung dieser Korrelationsanalysen ist es,

Aktivierungsareale zu identifizieren, die mit erhöhten bzw. herabgesetzten Ergebnissen in den klinischen Tests einhergehen.

Die **zweite Fragestellung** dieser Arbeit richtet sich auf die Entwicklung der fMRT-Ergebnisse im Verlauf. Innerhalb des Untersuchungszeitraumes von einem Jahr liegt der Fokus einer Längsschnittanalyse auf möglicherweise unterschiedlichen Veränderungen der Aktivierungsmuster bei den einzelnen Untersuchungsgruppen. Hierbei gilt es erneut, sowohl den Verlauf der beiden LKS-Subgruppen zu vergleichen, als auch zu analysieren, wie sich der Verlauf der gesamten LKS-Gruppe von der gesunden Kontrollgruppe unterscheidet.

Zwei weitere Untersuchungsziele sind für den Untersuchungsteil der Voxel-basierten Morphometrie (VBM) zu formulieren. Hypothetisch sind aufgedeckte Aktivierungsunterschiede durch das Argument anfechtbar, dass funktionelle Veränderungen nur deshalb imponieren, weil strukturell verändertes Hirngewebe vorliegt. Es soll daher erstens untersucht werden, ob Aktivierungsunterschiede, die im fMRT-Teil der Studie festgestellt werden, (ausschließlich) auf strukturelle Veränderungen zurückzuführen sind. Das zweite Ziel ist, unabhängig von den primären Fragestellungen dieser Arbeit, mit VBM-Analysen spezifische Unterschiede in der Dichte der grauen Masse zwischen LKS-Patienten und gesunden Probanden (Kontrollen) darzustellen und mit bisherigen Ergebnissen zu vergleichen. Diese Vergleichsanalysen erfolgen ebenfalls im Querschnitt sowie im Longitudinalkontrast.

I.2 Leichte kognitive Störung (LKS)

Die leichte kognitive Störung (LKS, englisch: Mild Cognitive Impairment, MCI) ist ein Stadium zwischen physiologischer, altersbedingter Einschränkung der kognitiven Leistungen eines Menschen und einer dementiellen Erkrankung (Petersen et al., 2001). Die LKS ist ein klinisches Syndrom mit unterschiedlicher Ätiologie und heterogenem Verlauf (Golomb et al., 2004) (Förstl et al., 2008). Sie gilt als eine Vorstufe der Demenz vom Alzheimer-Typ (Bischkopf et al., 2002), manche Autoren bezeichnen sie als ein Frühstadium einer Alzheimer-Erkrankung (Morris et al., 2001).

Epidemiologische Studien belegen eine Prävalenz der LKS von etwa fünf Prozent in der Gesamtbevölkerung (Ritchie, 2004), andere Autoren sprechen von einer Prävalenz von zehn bis 25 Prozent bei den über 65jährigen Westeuropäern (Panza et al., 2005). Die Zahlen variieren jedoch stark und sind abhängig von der Art der diagnostischen Kriterien.

Es gibt mehrere Ansätze, Kriterien für das Vorliegen einer LKS zu benennen (Kurz et al., 2004). Der populärste Ansatz wurde von einer Arbeitsgruppe der Mayo-Klinik entwickelt. Dieser Mayo-Ansatz interpretiert die kognitiven Störungen vorwiegend als Gedächtnisstörungen. Die sog. Mayo-Kriterien (Petersen et al., 2001) umfassen folgende Merkmale:

- Subjektive Gedächtnisbeschwerden (möglichst bestätigt durch eine Bezugsperson)
- eingeschränkte Gedächtnisleistung unter Berücksichtigung von Alter und Bildungsniveau
- erhaltene sonstige kognitive Fähigkeiten
- intakte Erfüllung der Aktivitäten des täglichen Leben
- Abwesenheit einer Demenz.

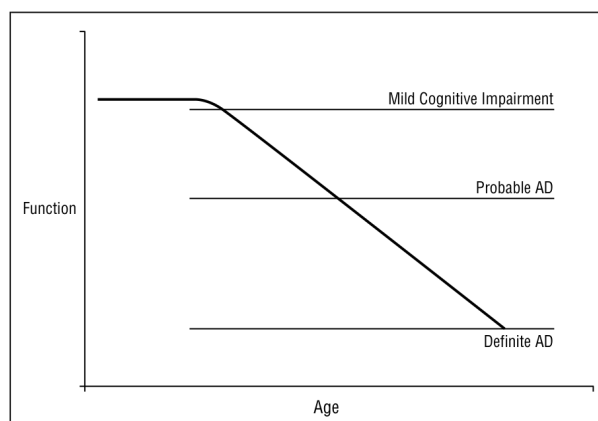
Eine weitere, ebenfalls per Konsensus gefundene Definition formuliert den Zustand der LKS folgendermaßen (Winblad et al., 2004): Der kognitive Zustand des Patienten ist nicht normal, aber auch nicht dement. Es liegt eine objektive Verschlechterung kognitiver Fähigkeiten vor, die entweder vom Patienten und/oder von Bezugspersonen berichtet wird und möglicherweise über einen Zeitraum vorangeschritten ist. Außerdem wird die weiterhin vorhandene Fähigkeit zur Erfüllung der Aktivitäten des täglichen Lebens vorausgesetzt. Die Weltgesundheitsorganisation WHO definiert in ihrer „Internationalen Klassifikation der Krankheiten“ (ICD) in der Version des ICD-10 (WHO, 2008) die LKS als eine meist vorübergehende Störung einer kognitiven Fähigkeit, die nicht zwingend Gedächtnisprozesse betreffen muss. Die Symptomatik wird ebenfalls vom Patienten oder von Bezugspersonen

geschildert und durch Tests objektiviert. Es wird von einer systemischen oder zerebralen Ursache ausgegangen.

Die LKS wird – gemäß des Profils der kognitiven Beeinträchtigung – in vier Formen unterteilt (Busse et al., 2006): die beiden Formen der amnestischen LKS, mit einer Beeinträchtigung der verbalen Gedächtnisleistung alleine oder in Kombination mit anderen betroffenen Domänen der kognitiven Leistung und des Verhaltens, sowie die beiden Formen der nicht-amnestischen LKS, ebenfalls mit einer oder mehreren betroffenen Domänen in Kombination, die aber alle nicht das verbale Gedächtnis betreffen.

Im Zentrum der vorliegenden Arbeit steht die LKS vom amnestischen Typ. Sie scheint das größte Risiko zu haben, zu einer Alzheimer-Demenz (AD) voranzuschreiten (Gauthier et al., 2006). Alle in der vorliegenden Studie eingeschlossenen LKS-Patienten leiden an dieser Unterform des Syndroms.

Abb. I.1: Modell des Verlauf einer LKS zur Alzheimer Demenz (AD) vor den Koordinaten Alter und Gedächtnisfunktion (Petersen et al., 2001)



Legende Abb. I.1.: AD: Alzheimer's Disease

Aufgrund des heterogenen Verlaufs ist die Sequenz von der LKS zur AD nicht determiniert (Larrieu et al., 2002); allerdings gilt der LKS-Erkrankte als Risikokandidat für eine AD. Unterschiedliche Studien quantifizieren das Risiko der Konversion auf fünf bis 15 Prozent pro Jahr (Bischoff et al., 2002) (Mitchell und Shiri-Feshki, 2009), vergleichbare Altersgruppen haben lediglich ein Risiko von ein bis zwei Prozent. Das Risiko eine Demenz vom Alzheimer-Typ zu entwickeln ist für LKS-Patienten also mehrfach höher als für Gesunde (Luck et al., 2008). Insgesamt wird davon ausgegangen, dass rund die Hälfte der LKS-Patienten innerhalb von fünf Jahren zu einer Alzheimer-Demenz voranschreiten (Gauthier et al., 2006). Die restlichen Patienten bleiben im Stadium der LKS stabil oder

erfahren eine Verbesserung ihrer kognitiven Leistungen (Kurz et al., 2004). Eine Längsschnittstudie beobachtete eine Verbesserung im Sinne einer Wiederherstellung der Altersnormen bei bis zu 27,8 Prozent der ehemaligen LKS-Patienten (Ganguli et al., 2004). Aufgrund des heterogenen Verlaufs ist die Suche nach Prädiktoren für eine Konversion sinnvoll. Fleisher zählt dazu eine individuelle Verschlechterung in der neuropsychologischen Testung (Fleisher et al., 2007). Dieselbe Studie unterstreicht den noch etwas besseren Aussagewert, wenn die Neuropsychologie an das Vorliegen des Apolipoprotein E epsilon 4 (APOE e4) Genotyps geknüpft wird. Eine hohe Aussagekraft scheint auch die Liquoruntersuchung auf das tau-Protein und beta 42 Amyloid zu haben (Hansson et al., 2006) (Riemenschneider et al., 2002). Einige Autoren untersuchten das Volumen des Gesamthirns sowie verschiedene Teilvolumina und versuchten dieses mit der LKS-Progression in Verbindung zu bringen (Fleisher et al., 2008) (Apostolova et al., 2006). Dabei scheint ein signifikanter Zusammenhang vor allem zwischen Klinik und den Volumina der beiden Hippokampi zu bestehen. Auch Untersuchungen mit der Positronen-Emissions-Tomografie (PET) zeigen Zusammenhänge zwischen Befund und Konversion auf (Chetelat et al., 2003) (Mosconi et al., 2004). Als weiterer wichtiger Prädispositionsfaktor gilt das Alter an sich (Tyas et al., 2007). Weibliches Geschlecht scheint das Risiko einer Progression eher zu verringern, während die Familienanamnese keinen Einfluss zu haben scheint (Kryscio et al., 2006). Unterschiedliche Aussagen machen Studien zum Faktor Bildung. Während eine Studie ergibt, das Ausbildungsniveau habe keinen prädiktiven Wert (Kryscio et al., 2006), kommen andere Autoren zum entgegengesetzten Schluss (Ganguli et al., 2000), indem sie argumentieren, dass höhere Bildung ein protektiver Faktor sei. Eine weitere große Studie stellt ebenfalls die wichtige Rolle des Bildungsstandards hervor und klassifiziert vaskuläre Vorerkrankungen und die vorangegangene Einnahme von anticholinerg wirksamen Medikamenten als Risikofaktoren (Artero et al., 2008). Diese Studie liefert zudem Hinweise, dass es geschlechtsspezifische Unterschiede bei den Risikofaktoren geben könnte.

Im Rahmen einer Darstellung der Risiko- und Protektivfaktoren ist das Modell der MCI-plus zu nennen (Förstl et al., 2009). Die Autoren beschreiben Faktoren, die eine rasch progrediente LKS (MCI-plus) begünstigen oder aufhalten. Durch eine Aufteilung in beeinflussbare und nicht-beeinflussbare Faktoren postulieren die Autoren die Möglichkeit zum therapeutischen Eingriff durch die Behandlung der Risikofaktoren, z.B. durch die Behandlung internistischer (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie), neurologischer (Schlaganfall) und nicht zuletzt psychiatrischer Erkrankungen (Angststörung, Depression).

Über die Pathophysiologie im Rahmen einer LKS herrscht keine vollständige Klarheit. Während eine Studie weder Neuronenverlust im Nucleus basalis Meynert noch ein cholinerges Defizit bei LKS-Erkrankten findet (Gilmor et al., 1999), scheint es nach den Resultaten einer weiteren Studie einen Verlust von Neuronen im Nucleus basalis Meynert zu geben (Mufson et al., 2000). Der cerebrovaskuläre Status entspricht einem Zwischenstadium zwischen normaler Alterung und einer degenerativen Veränderung vergleichbar der Alzheimer-Erkrankung (Bennett et al., 2005). Ähnliches gilt für die neurofibrillären Veränderungen (Petersen et al., 2006) und das Vorliegen von Amyloid-Plaques und tau-Protein (Bennett et al., 2005).

Die therapeutischen Möglichkeiten zur Behandlung des LKS-Syndroms werden nach wie vor diskutiert. Eine Studie konnte zeigen, dass die Verabreichung von Vitamin E keinen Effekt auf den Krankheitsverlauf zu haben scheint, während der Acetylcholinesterase-Hemmer Donepezil zumindest vorübergehend die Progressionsrate senkt (Petersen et al., 2005). Auch andere Autoren kommen zu dem Schluss, dass bei Einsatz von Acetylcholinesterase-Hemmern spätestens nach 18 Monaten kein Unterschied in der Progressionsrate mehr zu messen ist (Gauthier, 2004). Weitere Studien finden zumindest Hinweise auf eine Wirksamkeit von Donepezil (Salloway et al., 2004) (Doody et al., 2009), während Galantamin eher keinen Effekt auf die Progressionsrate zu haben scheint (Winblad et al., 2008).

Der Cyclooxygenase-Inhibitor Rofecoxib ist ebenfalls fraglich in seiner Wirksamkeit bei LKS-Erkrankten (Thal et al., 2005). Das Hormon Testosteron scheint bei männlichen LKS-Patienten zumindest das räumliche Gedächtnis zu verbessern (Cherrier et al., 2005), die Wirksamkeit einer Applikation des weiblichen Geschlechtshormons Östrogen ist umstritten (Mulnard et al., 2000) (Shumaker et al., 2004) (Craig et al., 2005). Eine Steigerung der kognitiven Funktionen bei LKS-Patienten konnte eine Studie nach Gabe des Dopaminrezeptor-Agonisten Piribedil beobachten (Nagaraja und Jayashree, 2001).

I.3 Gedächtnis

Das System des menschlichen Gedächtnisses wird in mehrere Subsysteme unterteilt. Eine grundsätzliche Unterscheidung ist zunächst die Einteilung im Hinblick auf den zeitlichen Bezug in ein Arbeits- bzw. Kurzzeitgedächtnis und ein Langzeitgedächtnis. Das Arbeits- bzw. Kurzzeitgedächtnis dient der kurzzeitigen Speicherung einiger weniger Gedächtnisinhalte, während das Langzeitgedächtnis Inhalte größerer Menge über längere Zeit memoriert (Smith und Grossman, 2008). Diese Unterteilung konnte funktionell im Experiment nachgewiesen werden (Cave und Squire, 1992). Beim Arbeits- oder Kurzzeitgedächtnis war wissenschaftlich zunächst von einem einheitlichen System zur kurzzeitigen Speicherung ausgegangen worden (Atkinson und Shiffrin, 1968), ehe Baddeley und Kollegen mit dem Mehrkomponentenmodell eine differenziertere Unterteilung des Arbeitsgedächtnisses entwickelten (Baddeley und Hitch, 1974), dem später noch der episodische Puffer als Übergangsmittel zwischen den Gedächtnisdomänen hinzugefügt wurde (Baddeley, 2000).

In der vorliegenden Arbeit liegt ein Paradigma zugrunde, das sich auf eine Facette des Langzeitgedächtnisses bezieht. Ein Schlüsselereignis zur Untergliederung des Langzeitgedächtnisses war die Untersuchung des Patienten H.M., der nach Entfernung beider Hippokampi an einer vollständigen anterograden Amnesie litt (Scoville und Milner, 1957). Milner zeigt an diesem Patienten, der über mehrere Tage erlernte eine Spiegelzeichnung zu erstellen, ohne sich an die jeweils vorausgegangenen Übungseinheiten zu erinnern, dass es verschiedene Gedächtnissysteme geben müsse (Milner, 1965).

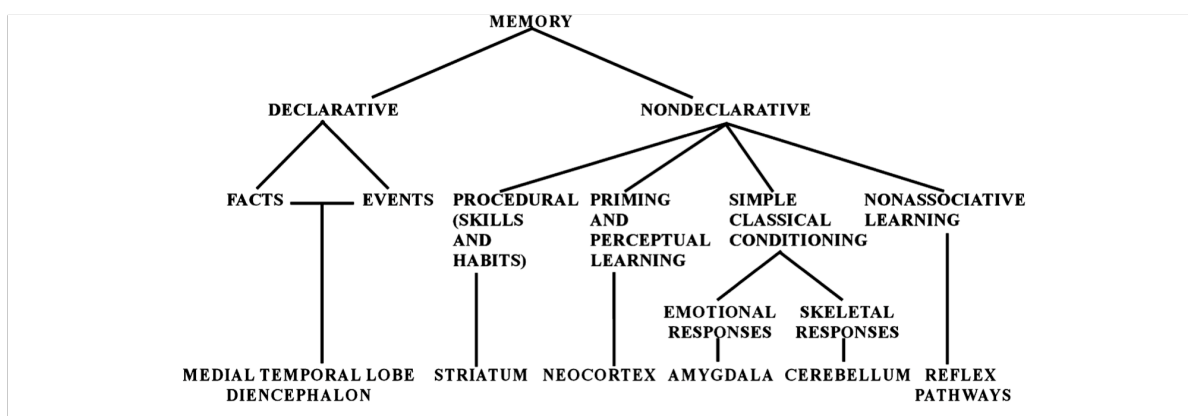
Bald darauf wurden diese Untereinheiten des Langzeitgedächtnisses erstmals benannt. Eine Arbeit unterschied deklaratives und prozedurales Gedächtnis (Cohen und Squire, 1980), eine weitere explizites und implizites (Graf und Schacter, 1985). Diese beiden Unterscheidungen werden heute nahezu synonym benutzt und geben folgendes wieder (Squire, 2004): Das deklarative (explizite) Gedächtnis ist jenes, das sich auf Fakten und Inhalte bezieht. Es ist eine Gedächtnis-Domäne, die mit einem Bewusstsein für ihre Existenz und einer bewussten Anwendung verbunden ist. Das prozedurale (implizite) Gedächtnis hingegen speichert Abläufe, die unbewusst erlernt und wieder ausgeführt werden.

Durch Läsionsstudien wurden für die jeweiligen Systeme wichtige Hirnstrukturen identifiziert. So spielt sich das deklarative Gedächtnis eher im medialen Temporallappen und Diencephalon ab, während das prozedurale Gedächtnis sich vom Diencephalon aus auf Striatum, Motorkortex und Cerebellum erstreckt (Thompson und Kim, 1996).

Das deklarative Gedächtnis wiederum kann unterteilt werden in semantisches und episodisches Gedächtnis (Squire, 2004). Das semantische Gedächtnis memoriert abstrakt Fakten (Squire et al., 1993), das episodische enthält die Fähigkeit, Ereignisse zu speichern und in dem Kontext abzurufen, in dem sie ursprünglich geschahen. Es ist daher eng mit der erlebten Biografie verbunden (Tulving, 2002).

In der vorliegenden Arbeit wird mit der Untersuchung des Erlernens und Abrufens von Wortpaaren eine Domäne des episodischen Gedächtnisses behandelt.

Abb. I.2: Einteilung des Langzeitgedächtnisses (Squire, 2004)



Die übliche Methodik bisheriger Gedächtnisstudien umfasst klassischerweise Läsionsstudien wie die oben genannte Studie am Patienten H.M.. Aus ethischen Gründen kann ein Großteil dieser Studien allerdings nur am Tiermodell durchgeführt werden (Pu et al., 1993). Elektrophysiologische Methoden wie die Elektroenzephalografie (EEG), die Dipol-Quellenanalyse evozierter Potenziale und die Magnetenzephalografie (MEG) werden nach wie vor zur Darstellung physiologischer Prozesse im Gehirn angewandt (Smit et al., 2009). Die Schwächen elektrophysiologischer Methoden liegen – bei guter zeitlicher Auflösung – in der räumlichen Auflösung.

Mit den bildgebenden Verfahren wurden räumlich besser auflösende und – im Vergleich zu den Läsionsstudien – ethisch deutlich unproblematischere Methoden der Gedächtnisforschung etabliert. Zum Bereich der bildgebenden Forschung zählen nuklearmedizinische Methoden wie die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) (Mosconi et al., 2008). Ebenfalls etabliert sind kernspintomografische Methoden wie die voxel-basierte Morphometrie (VBM) (Karas et al., 2007) sowie die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) (Vilberg und Rugg, 2009). In der Disziplin der

funktionellen Bildgebung entwickelt sich neben der klassischen fMRT (verwendet in der vorliegenden Arbeit, siehe Methodenteil) eine weitere Subspezialität, welche die funktionelle Konnektivität von Hirnarealen untersucht (Bai et al., 2008b). Eine weitere Entwicklung ist die Fusion von elektrophysiologischen Methoden und fMRT, um durch die Kombination die jeweiligen Schwächen der Methoden in räumlicher bzw. zeitlicher Auflösung zu minimieren (Winterer et al., 1999) (Liu und He, 2006) (Liu und He, 2008).

II Material und Methoden

II.1 Kognitive Tests

Als Messinstrumente zur Beurteilung des klinischen Stadiums der Untersuchungsteilnehmer der vorliegenden Studie wurden der Mini-Mental-Status-Test (MMST) sowie das Clinical Dementia Rating Sum of Boxes (CDR-SOB) herangezogen.

II.1.1 Mini-Mental-Status-Test

Der MMST wurde 1975 von Marshal F. Folstein und Kollegen entwickelt (Folstein et al., 1975). Synonym wird er deshalb auch Folstein-Test genannt. Der Test dient dem Screening nach kognitiven Defiziten sowie der Verlaufskontrolle bei kognitiven Erkrankungen. Der MMST ist als ein schnell und praktisch gut durchzuführender Test angelegt, der nicht unbedingt von ärztlichem Personal ausgeführt werden muss.

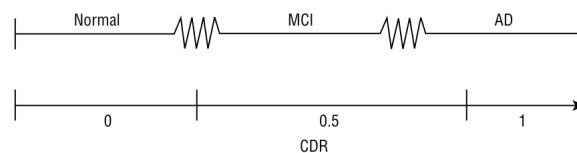
Der MMST überprüft räumliche und zeitliche Orientierung, Gedächtnis, Aufmerksamkeit, die Fähigkeit Anweisungen auszuführen, Sprachverständnis, Lese-, Schreib- und Rechenfähigkeit sowie die Fähigkeit zu Zeichnen und die räumliche Vorstellung. Der Test hat ein Maximalergebnis von 30 Punkten. Für die Interpretation des MMST-Wertes ist zu berücksichtigen, dass sich das durchschnittliche MMST-Ergebnis mit dem Alter verändert und mit dem Bildungsniveau korreliert (Crum et al., 1993) (Dufouil et al., 2000) (Jacqmin-Gadda et al., 1997). Für 70jährige Probanden beispielsweise mit einem durchschnittlichen Bildungsniveau bedeutet ein Ergebnis von über 24 Punkten einen Normalbefund (Grigoletto et al., 1999).

Die Validität des MMST scheint besser zu sein bei der Unterscheidung zwischen leicht- und mittelgradiger Demenz als bei der Unterscheidung von altersgemäßer kognitiver Einschränkung und einer LKS (Perneckzy, 2003). Die Sensitivität und die Spezifität des MMST liegen im Vergleich zu anderen, ebenfalls schnell durchzuführenden Tests, im Normalbereich (Alexopoulos et al., 2006). Für die Verlaufsbeurteilung zeigte eine Studie, dass erst ab einer Ergebnisveränderung von mindestens zwei Punkten von reliabler Veränderung zu sprechen ist (Hensel et al., 2007).

II.1.2 Clinical Dementia Rating

Das Clinical Dementia Rating (CDR) ist ein semi-strukturiertes Interview mit dem Patienten und einer auskunftsgibenden Bezugsperson, das 1982 von Charles P. Hughes und Kollegen entwickelt wurde (Hughes et al., 1982). Das Rating dient der Beurteilung bezüglich des Vorliegens einer Demenz bzw. deren Schweregrad. Der Patient wird in sechs Lebensbereichen (Gedächtnis, Orientierung, Problemlösung/Urteilsvermögen, Sozialverhalten, Freizeitverhalten, Körperpflege) auf einer Skala von 0 bis 3 beurteilt. Bei der Auswertung wird der Wert jener Spalte ausgelesen, mit der das aktuelle Stadium des Patienten in allen sechs Lebensbereichen am besten zu verbinden ist. Ein Ergebnis mit dem Wert 0 bedeutet normal, ab dem Schwellenwert von 0,5 gilt der Patient als fraglich dement, ab einem Ergebnis von 1 liegt eine Demenz vor (Morris, 1993).

Abb. II.1: Zusammenhang Krankheits-Stadium und Ergebnis der CDR (Petersen et al., 2001)



**Legende Abb. II.1: MCI: Mild Cognitive Impairment; AD: Alzheimer's Disease;
CDR: Clinical Dementia Rating**

Kritisch für die Validität des CDR ist die Reliabilität der Information durch die teilnehmende Bezugsperson sowie die Untersucherabhängigkeit (Lim et al., 2007). In der vorliegenden Arbeit wird die sog. "sum of boxes" (CDR-SOB) verwendet, bei der die Teilergebnisse aus den sechs Lebensbereichen zu einem Gesamtergebnis addiert werden, um somit eine größere Streubreite des Gesamtergebnisses zu erzielen. Die im Rahmen der Untersuchung erhobenen Ergebnisse des CDR-SOB sowie des oben beschriebenen MMST werden zu Korrelationsanalysen mit den BOLD-Aktivierungen der Bildgebung verwendet.

II.2 Magnet-Resonanz-Tomografie (MRT)

Die Darstellung der technischen Grundlagen erfolgt auf der Basis üblicher Lehrbücher zur Magnet-Resonanz-Tomografie (MRT) in der Medizin (Huettel et al., 2004) (Schneider und Fink, 2007) und wird daher ohne weitere Quellenverweise verfasst.

II.2.1 Der MRT-Scanner

Der MRT-Scanner arbeitet mit drei Hauptkomponenten: einem statischen magnetischen Feld, Transmitter-Spulen und Gradienten-Spulen. Diese drei Komponenten ermöglichen die Bildgebung menschlicher Gewebe durch Nutzung der speziellen elektromagnetischen Eigenschaften von Wasserstoffkernen.

Abb. II.2: MRT-Scanner

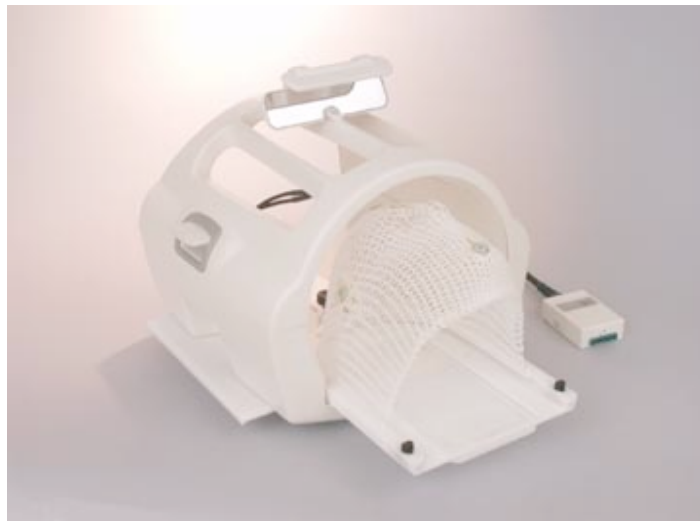


Das magnetische Feld ist die Grundbedingung für jede Magnetresonanzmessung. Die Qualität eines magnetischen Feldes für die MRT-Messung hängt ab von der Feldstärke und der Homogenität des Feldes. Die Feldstärke liegt bei Messungen am Menschen zwischen 1 und 9 Tesla (in der Regel im niedrigen Tesla-Bereich), in Tierversuchen wird mit bis zu 20 Tesla gemessen. Für die vorliegende Studie wurde ein Gerät mit 1,5 Tesla verwendet.

Das zweite grundlegende Element für die MRT-Messung sind die Transmitterspulen. Sie dienen als Sender und Empfänger von elektromagnetischen Signalen. Sie arbeiten in einer „on/off“-Schaltung, in der sie abwechselnd die Funktionen der Erregung und Rezeption durchführen: Angeschaltet senden sie ein Signal, abgeschaltet empfangen sie. Unterschieden

werden können bei den Transmitterspulen sog. Oberflächenspulen von Volumenspulen. Erstere bieten eine höhere lokale Bildqualität, letztere eine bessere räumliche Abdeckung des gesamten Zielvolumens. Häufig werden deshalb Kombinationsmodelle verwendet, in denen mit Volumenspulen erregt und mit mehreren Oberflächenspulen empfangen wird (sog. phased arrays).

Abb. II.3: Oberflächenspule für die kraniale Bildgebung



Um aus den empfangenen Signalen eine räumliche Dimension zu bekommen, werden Gradientenspulen eingesetzt. Diese erzeugen magnetische Gradienten im statischen magnetischen Feld. Sie schaffen eine Ortskodierung durch selektive Anregung. Die Gradienten werden dabei am bereits existierenden magnetischen Feld orientiert: Die z-Achse verläuft parallel zu den Feldlinien, x- und y-Achse in die beiden senkrechten Richtungen dazu. Entlang dieser Achsen wird das magnetische Feld durch den Einfluss der Gradientenspulen variiert. So verändert sich das empfangene Signal je nach räumlicher Lage. Durch Anwendung geeigneter Ausleseverfahren kann aus einer Signalmenge ein räumliches Bild entstehen. Als Gütekriterien für die Gradientenspulen gelten ihre Feldstärke und die Linearität.

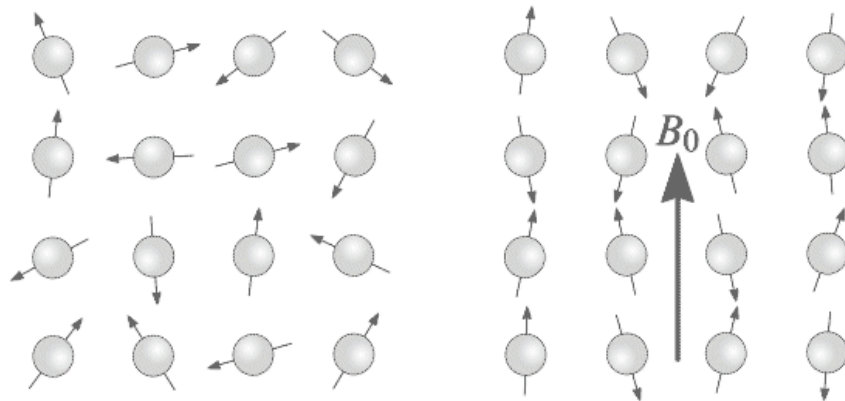
II.2.2 Kernspin und Grundannahmen

Ausgangspunkt für das Modell zur Signalentstehung ist der Wasserstoffkern. Sein elektromagnetisches Verhalten führt zu einer Ausrichtung am magnetischen Feld. Letztlich werden im MRT-Scanner gezielte elektromagnetische Bedingungen geschaffen, um anhand des resultierenden Verhaltens unzähliger Wasserstoffkerne ein Bildsignal zu erzeugen.

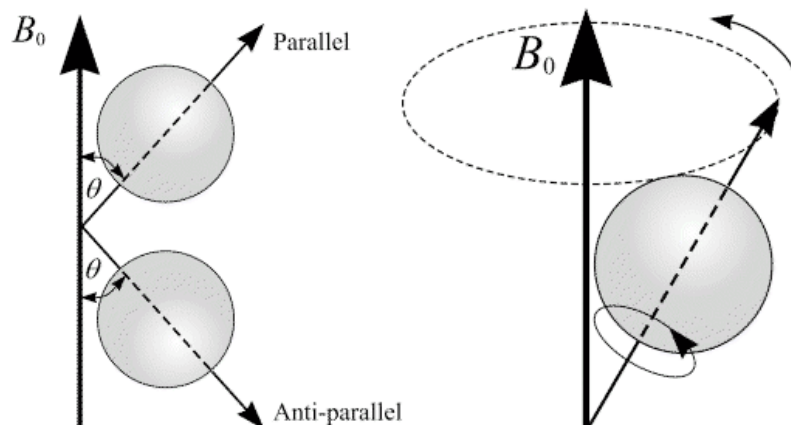
Der Wasserstoffkern besteht aus einem einzigen Proton und ist daher positiv geladen. Da die Kernladungszahl ungerade ist, unterliegt der Kern unter normalen Bedingungen einem Eigendrehimpuls, dem sog. spin. Durch die rotierende Ladung entsteht ein Strom, der wiederum ein kleines magnetisches Feld erzeugt. Dies führt dazu, dass auf den Wasserstoffkern zwei physikalische Momente wirken: das Winkelmoment durch die Drehung und ein magnetisches Dipolmoment durch den Strom.

Unter dem Einfluss dieser beiden Momente ist die Ausrichtung des rotierenden Atomkerns im Raum rein zufällig. Dadurch egalisieren sich die unzählbaren Atomkerne innerhalb eines menschlichen Gewebes in der Richtung ihrer Magnetisierung. Die Summe aller Einzelmagnetisierungen (die sog. Netto-Magnetisierung) ist, vektoriell gesehen, im Normalfall unendlich klein.

Diese Konstellation verändert sich, sobald – wie im MRT-Scanner – ein starkes Magnetfeld angelegt wird. Die Kerne verlassen ihre individuelle Eigenausrichtung und orientieren sich mit ihrer magnetischen Achse an dem äußeren Magnetfeld auf zwei mögliche Arten: parallel oder antiparallel. Der parallele Zustand ist der energetisch gesehen niedrigere, der antiparallele der höhere Zustand. Naturgemäß wählen die allermeisten Atome den parallelen Zustand. Die Netto-Magnetisierung ist nun nicht mehr unendlich klein, sie nimmt einen Wert an und richtet sich parallel zum äußeren Magnetfeld (sog. Z-Richtung) aus. Sie errechnet sich aus der Summe der parallel zum Magnetfeld ausgerichteten Atomkerne minus der Summe der antiparallel ausgerichteten. Sie wächst bei Abnahme der Temperatur und bei zunehmender Feldstärke.

Abb. II.4: Wasserstoffkerne vor und nach Anlegen eines Magnetfeldes B_0 (Puddephat, 2002)

Das Aufeinandertreffen von äußerlich zugeführtem und eigenem Magnetfeld führt zu einer Art Kreisel-Bewegung (Präzession) der Atomkerne, die sie um die Feldlinien des äußeren Magnetfeldes vollziehen. Sie kreiseln dabei mit einer bestimmten Frequenz, der sog. Larmorfrequenz. Diese Frequenz kann mit der Larmorgleichung in Abhängigkeit von der Stärke des Magnetfeldes und kernspezifischen Faktoren berechnet werden.

Abb. II.5 Präzessionsbewegung der Atomkerne um die Feldlinien des äußeren Magnetfeldes B_0 (Puddephat, 2002)

II.2.3 Prinzip der MRT-Signalentstehung

Die Larmorfrequenz ist essentiell für die Generierung eines MRT-Signals. Ein elektromagnetischer Puls im Radiofrequenzbereich (Hochfrequenz- oder "HF-Puls" genannt), der mit der berechneten Larmorfrequenz auf die Protonen geschickt wird, bewegt durch seine Energie einige Kerne aus dem parallelen in den antiparallelen, energetisch höherwertigen Zustand. Die Netto-Magnetisierung ändert sich. Da der Puls aber nur sehr kurz gesendet wird, erholt sich das System – abhängig von Energie des Pulses und Gewebebeschaffenheit – rasch wieder und kehrt in seinen Ausgangszustand zurück. Dabei wird die eingegangene Energie wieder freigesetzt. Diese kann aufgezeichnet und durch Fourier-Transformation zu einem Bildpunkt umgerechnet werden. Dies ist das Prinzip der Signalentstehung.

Wenn durch die Transmitter-Spulen elektromagnetische Pulse in Richtung der Kerne gesendet werden, nehmen einige Spins diese Energie auf und wechseln mit ihrer Hilfe in den energetisch höherwertigen, antiparallelen Zustand. Der Impuls ist allerdings nur effektiv, wenn er mit der jeweiligen Larmor-Frequenz gesendet wird. Diese kann aus Winkelmoment, magnetischem Moment und Feldstärke berechnet werden. Das Prinzip, bei dem nur mit richtig justierten Impulsen ein Effekt erzielt werden kann, nennt sich Resonanz. Es gibt dem Bildgebungsverfahren seinen Namen.

Wird der eingesetzte Puls unterbrochen oder abgeschaltet, so fallen einige Kerne in den stabileren, energieärmeren Zustand zurück. Die dabei freigegebene Energie kann durch Induktion (sog. Free Induction Decay) an den Empfängerspulen aufgezeichnet werden.

Dabei wird nicht das Verhalten des einzelnen Kerns aufgezeichnet, sondern vielmehr die Aktivität der Masse, welche sich in der Netto-Magnetisierung ausdrückt. Die Netto-Magnetisierung „kippt“ (vektoriell ausgedrückt) nach der Impulsaufnahme aus ihrer parallel zum Feld ausgerichteten Achse in eine senkrecht dazu stehende Ebene, die der Ebene, in der die Protonen kreiseln, entspricht. Die Netto-Magnetisierung M_0 verändert sich von einer Längsmagnetisierung (parallel zum Hauptmagnetfeld B_0) zu einer Quermagnetisierung. Der Winkel zwischen B_0 und M_0 wird als Flipwinkel bezeichnet. Beispielsweise beträgt dieser Flipwinkel 90° , wenn sich genau die Hälfte der Protonen im antiparallelen Zustand befindet.

II.2.4 Aufzeichnungszeitpunkte

Es gibt drei Zeitpunkte, zu denen sich die Messung der veränderten Netto-Magnetisierung anbietet: Diese werden T_1 , T_2 und T_2^* genannt. T_1 steht hierbei für die longitudinale Relaxationszeit, d.h. die Zeit, die die Netto-Magnetisierung braucht, um wieder in die ursprüngliche Ausrichtung im statischen Feld (parallel zur z-Achse) zu gelangen. Sie dauert

in der Regel einige Sekunden. T_2 steht für die vertikale Relaxation. Sie entsteht durch die gegenseitige Beeinflussung der Protonen, die aufgenommene Energie an Nachbarprotonen weitergeben. Sie setzt sich aus einer intrinsischen sowie einer extrinsischen Komponente zusammen. Die intrinsische Relaxation tritt auf, nachdem sich die Netto-Magnetisierung in die horizontale Lage begeben hat und die Menge der spins aus ihrer ursprünglich kohärenten Präzessionsbewegung durch gegenseitige Beeinflussung in individuelle Einzelbewegungen „zerfällt“. Die extrinsische Relaxation entsteht durch Feldinhomogenitäten. Diese Relaxation wird auch als T_2^* bezeichnet und ist immer kürzer als T_2 , welche sich auf intrinsisch plus extrinsisch bezieht. T_2 ist selbst wiederum wesentlich kürzer als T_1 und dauert in der Regel etwa 100 Millisekunden (bei einer Feldstärke 1,5 Tesla).

Durch die Variation von Pulssequenzen, ihrer Wiederholungsrate (Repetitionszeit, TR) und der Zeit zwischen Impuls und Aufzeichnung (Echozeit, TE) können nun unterschiedliche Signale aufgezeichnet und daraus Bilder erzeugt werden. Um ein T_1 -gewichtetes Bild zu erhalten werden beispielsweise die TR und die TE möglichst gering gehalten, für T_2 -gewichtete Bilder wählt man eine längere TR und TE.

II.2.5 Ortskodierung des MRT-Signals

Damit die aufgezeichneten Signale einem räumlichen Korrelat zugeordnet werden können, werden sog. Gradienten angewendet. Mit ihrer Hilfe ist es möglich, die aufgezeichneten Signale in ein dreidimensionales Bild zu ordnen. Dafür müssen die einzelnen Gewebepunkte mit einer ortsspezifischen Präzessionsfrequenz versehen werden. Der erste elektromagnetische Gradient teilt dabei das Gewebe orthogonal zur z-Achse in Schichten, die fortan in unterschiedlicher Larmorfrequenz schwingen und selektiv angesteuert werden können. Die beiden weiteren Dimensionen werden in x- und y-Richtung durch lineare Frequenzveränderung bzw. Phasenverschiebung der elektromagnetischen Impulse erzeugt.

II.2.6 MRT-Sequenzen

Damit ein MRT-Bild erzeugt werden kann, muss eine Serie von genau definierten HF-Impulsen in einer festen Abfolge auf das zu messende Gewebe auftreffen und mit den jeweils angewendeten Gradienten kombiniert werden. Diese Impulsanordnung nennt man Sequenz. Es gibt mehrere gebräuchliche Sequenzen, im Folgenden sollen das „Echo Planar Imaging“ (EPI) und die sog. MPRAGE-Sequenz (magnetization prepared rapid acquisition gradient echo) beschrieben werden, da diese Sequenzen in der vorliegenden Studie verwendet wurden.

Die EPI-Sequenz ist eine T_2^* -gewichtete Sequenz. Mit der EPI-Sequenz ist es möglich, ein ganzes Gehirn in wenigen Sekunden abzubilden. Diese Geschwindigkeit resultiert aus einem Verfahren, in dem mit nur einem HF-Impuls („Single shot“) der gesamte k-Raum mit Daten gefüllt wird. Der k-Raum ist die zweidimensionale Fouriertransformation des Bildes und ermöglicht die Nachbearbeitung der erhobenen Daten, bevor das Datenpaket abermals durch Fouriertransformation wieder in ein für den Menschen sichtbares Bild zurückgeführt wird. Aufgrund ihrer hohen Geschwindigkeit ist die EPI-Sequenz sehr gut für die funktionelle Bildgebung geeignet. Eine Schwäche der Sequenz ist die eher mäßige räumliche Auflösung. Die EPI-Technik kann als Spinecho- oder Gradienten-Echo-Sequenz durchgeführt werden. Da sich die Gradientenecho-Technik besonders gut für die Magnetisierungsunterschiede von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin eignet, wird sie bevorzugt für fMRT-Bildgebung eingesetzt.

Die MPRAGE ist eine T_1 -gewichtete Sequenz. Sie wird bei Anwendung der EPI-Sequenz standardmäßig durchgeführt, um genauere Information über die anatomischen Verhältnisse zu liefern. Als sog. 3D-Sequenz bietet sie, durch eine zusätzliche Phasenkodierung der Protonen in einer zweiten räumlichen Richtung, bessere Möglichkeiten für hochauflösende Aufnahmen. Sie wurde in der vorliegenden Arbeit für die voxel-basierte Morphometrie (VBM) genutzt.

II.3 Funktionelle Magnetresonanztomografie und BOLD-Effekt

Die Bildgebungsmethode der funktionellen Magnetresonanztomografie (fMRT) versucht, nicht nur räumliche Strukturen darzustellen, sondern Gehirnfunktion abzubilden: Während einer bestimmten Hirnaktivität soll ein entsprechendes räumliches Areal sowie die Intensität der lokalen Aktivierung dargestellt werden. Vorteile der Methode gegenüber anderen Verfahren sind die hohe räumliche Auflösung (im Vergleich zur Elektro-Enzephalografie, EEG) und die nicht-existente Strahlenbelastung (im Vergleich zu nuklearmedizinischen Verfahren). Als Nachteil kann die nur mäßige zeitliche Auflösung angeführt werden.

II.3.1 Von neuronaler zu hämodynamischer Aktivität

Das Ziel funktioneller Bildgebung des Gehirns ist die Abbildung neuronaler Aktivität. Die fMRT bildet dabei nicht wie andere Methoden (EEG, invasive Methoden) die neuronale Aktivität direkt ab, sie orientiert sich vielmehr indirekt an den begleitenden physiologischen Abläufen.

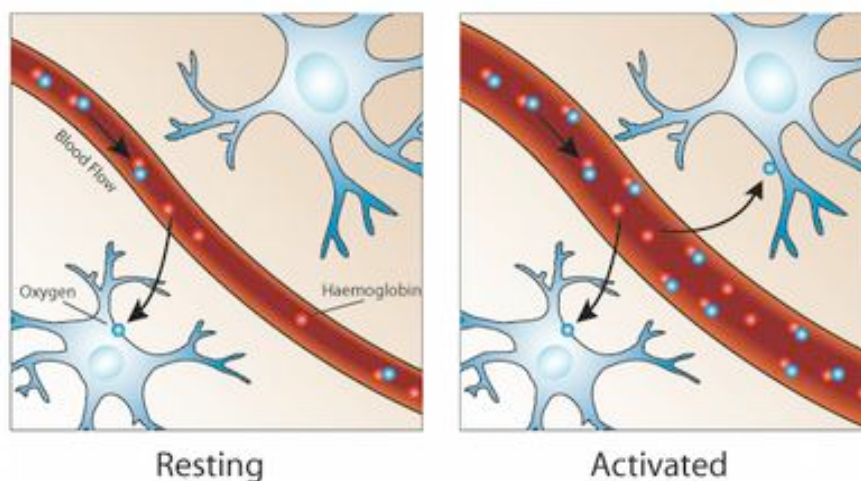
Der Neokortex des menschlichen Gehirns besteht aus ca. $20\text{-}25 \times 10^9$ Nervenzellen (Pakkenberg und Gundersen, 1995). Diese Zellen kommunizieren über Synapsen und geben Informationen in Form von Aktionspotentialen weiter. Um diese Aktionspotentiale zu bilden, müssen Membranpotentiale (elektrochemische Gradienten zwischen Intra- und Extrazellulärraum) mit Hilfe von Ionenpumpen aufgebaut und nach Depolarisierung wieder neu hergestellt werden. Dafür benötigen die Ionenpumpen Energie in Form von Adenosintriphosphat (ATP). Dieses wird gewonnen aus Glucose und Sauerstoff in der aeroben, bzw. nur aus Glucose in der anaeroben Glykolyse. Glucose und Sauerstoff müssen durch den Blutkreislauf bereitgestellt werden.

Das Aufrechterhalten des Membranpotentials stellt den größten Energieverbrauch innerhalb des Gehirns dar. Der Energieverbrauch wird bei Aktivität erhöht und führt naturgemäß zu einem erhöhten Energiebedarf. Um diesen zu decken, müssen die anliefernden Kapazitäten erhöht werden. Die entscheidenden Blutgefäße für die Extraktion von Sauerstoff und Glucose sind die Kapillaren, die den Austausch zwischen den Gefäßen und dem Intervasalraum ermöglichen.

Folgende Annahme schafft nun die Verbindung zwischen neuronaler und hämodynamischer Aktivität: Aktive (energiebedürftige) Neuronen setzen Substanzen frei, die den kapillären Durchmesser erhöhen, damit den Gefäßwiderstand senken und den Blutfluss verstärken. Dies

bewirkt aber nur eine lokale Regulation. Deshalb nimmt man an, dass die Arteriolen, die weiter stromaufwärts liegen und als sog. Widerstandgefäße verantwortlich für die Regulierung des Blutflusses und Blutdrucks sind, durch Botenstoffe wie Kalium, Adenosin oder Stickstoff ebenfalls zur Relaxierung angeregt werden. Dadurch werden vermutlich nicht-perfundierte Kapillaren rekrutiert. Diese Kapillaren weiten sich und vergrößern ihre Austauschfläche, das Blutflussniveau wird regional erhöht.

Abb. II.6: Veränderung des regionalen Blutflusses bei Aktivierung (Activated) vorher ruhender (Resting) Neuronen (Clare, 2009)



Das Blutflussaufkommen erhöht sich dabei um etwa 29 Prozent, während der Sauerstoffbedarf der Zellen im Mittel nur um fünf Prozent steigt (Fox und Raichle, 1986). Der Blutfluss steigt also stärker als nötig an und der entstehende Sauerstoffbedarf wird überkompensiert. Dies ist ein wichtiger Schlüssel zum Verständnis des nun zu erläuternden BOLD-Effektes. Gleichwohl ist wissenschaftlich nach wie vor umstritten, aus welchem Grund genau der regionale Blutfluss erhöht wird (Raichle und Mintun, 2006).

II.3.2 Der BOLD-Effekt

Wie im vorigen Abschnitt beschrieben, verändert sich infolge gesteigerter Hirnaktivität der regionale Blutfluss. Davon ausgehend, ermöglicht die Analyse des sog. blood-oxygen-level dependent-Effekts (BOLD-Effekt) die nicht-invasive Darstellung der Hirnaktivität, abgeleitet vom Grad der Sauerstoffbeladung des Blutes.

Zugrunde liegt der Methode die Entdeckung von Pauling und Kollegen (Pauling und Coryell, 1936), dass sich oxygeniertes und desoxygeniertes Hämoglobin (Hb) in ihren magnetischen

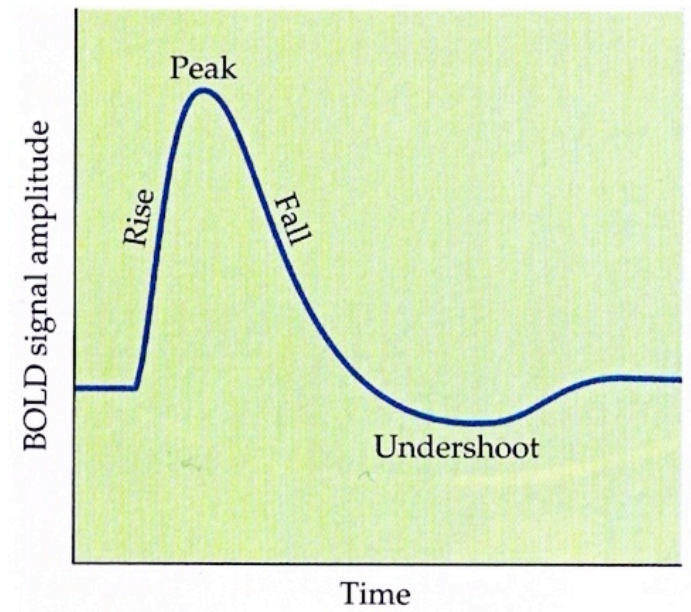
Eigenschaften unterscheiden: die magnetische Suszeptibilität von desoxygeniertem Hb ist um ca. 20 Prozent höher. Daraus folgt der Schluss, dass die beiden Moleküle, dank ihrer verschiedenen magnetischen Eigenschaften, im MRT unterschiedliche Signale ergeben. Passend dazu war die Erkenntnis von Ogawa, dass im T_2 -Bild das Signal des oxygenierten Blutes stärker ist als das des desoxygenierten (Ogawa et al., 1990). Der Kontrast hängt dabei ab von der Konzentration des vorhandenen desoxygenierten Hb sowie von der magnetischen Feldstärke.

Aus diesen Überlegungen gehen die aktuellen Annahmen über die Entstehung des BOLD-Signals hervor: Unter normalen Umständen wird im Kapillarbett oxygeniertes Hämoglobin in desoxygeniertes umgewandelt. Bei Aktivierung eines bestimmten Gehirnareals steigt, vermittelt durch vasoaktive Mediatoren, das regionale Angebot an oxygeniertem Hb. Dieses übersteigt in seiner Menge die Nachfrage und reduziert dadurch die relative Konzentration des desoxygenierten Hb. Hieraus resultiert eine Verstärkung des T_2^* -Signals. Diese Verstärkung ist absolut gesehen nicht hoch (ca. drei bis fünf Prozent), kann aber in ihrer relativen Veränderung durch geeignete Auswertungsverfahren herausgefiltert werden.

Im Einzelnen setzt sich dabei die hämodynamische Response (HDR) (Huettel et al., 2004) als Wiedergabe der neuronalen Aktivität im MRT aus folgenden Komponenten zusammen: Nach Beginn der Aktivierung erfolgt nach einer Verzögerungszeit von etwa 2 Sekunden ein Anstieg des Signals. Dieses erreicht nach ca. 5 Sekunden einen Peak, der sich – bei länger anhaltendem Stimulus – zu einem Plateau ausweiten kann. Dem Peak bzw. Plateau folgt eine Negativierung (sog. undershoot) des Signals. Sie kommt zustande, da vermutlich nach Ende der Aktivität der Blutfluss schneller sinkt als das Gefäßvolumen und damit eine relative Erhöhung von desoxygeniertem Hb entsteht. Der undershoot ist nach Normalisierung des lokalen Blutflusses wieder beendet.

Umstritten ist die Präsenz des „initial dip“ (Menon et al., 1995), eines kurzen negativen Ausschlags im fMRT-Signal unmittelbar nach Einsetzen der Aktivierung, noch bevor der Anstieg zum Peak folgt. Dieser soll entstehen durch den schnellen lokalen Entzug von oxygeniertem Hb zu Beginn einer neuronalen Aktivierung, bevor die kompensatorische Blutflusserhöhung folgt.

Abb. II.7: Modellhafter Verlauf des BOLD-Signals (hämodynamischer Response) nach einer Stimulierung (Huettel et al., 2004)



Legende zu Abb II.7: BOLD: Blood Oxygen Level Dependent

II.4 Statistical Parametric Mapping (SPM)

Die Analyse der fMRT-Bilder dieser Arbeit erfolgte mit der etablierten Software „Statistical Parametric Mapping“ (SPM). SPM ist eine Software, die zur Berechnung von fMRT-Daten entwickelt wurde. Entwickler ist das Functional Imaging Laboratory des Institute of Neurology, University College London (Friston et al., 1994). Für die vorliegende Arbeit wurde die Version SPM 5 verwendet.

Den Berechnungen zugrunde liegt die räumliche Entsprechung des zweidimensionalen Pixels, das sog. Voxel. Aufgeteilt in eine Vielzahl dieser würfelförmigen Einheiten wird das Gehirn untersucht. Jedes Voxel für sich stellt dabei einen räumlichen Datensatz dar. Die Relation benachbarter Voxel wird mit sog. Glättungsverfahren untersucht und die statistische Signifikanz der einzelnen Voxel mit Korrekturverfahren überprüft.

II.4.1 Präprozessierung

Der Analyse der fMRT-Bilder mit Hilfe von SPM gehen im Rahmen der sogenannten Präprozessierung zunächst fünf vorbereitende Schritte voran.

1. Im sog. *Realignment* wird versucht, das Problem der Artefakte durch Kopfbewegungen während der fMRT-Aufnahmen auszugleichen. Es wird, ausgehend vom ersten Bild, die räumliche Abweichung der folgenden Bilder entlang der drei räumlichen Achsen (Translation) sowie in der Rotation festgelegt. Diese Abweichung wird dann, unter Anwendung einer sog. rigid-body-transformation, ausgeglichen, indem die Bilder zur Deckung gebracht werden. Beim Realignment muss darauf geachtet werden, dass die Abweichungen eingangs nicht zu groß sind. Die Korrekturmaßnahmen sollten ein Maximum von vier Millimetern Translation und vier Grad Rotation nicht überschreiten.
2. Mit der „*Slice time correction*“ wird versucht, Messungenauigkeiten, die durch minimal unterschiedliche Messzeitpunkte der einzelnen Schichten bei Anwendung einer EPI-Sequenz entstehen, auszugleichen. Hierzu werden die Intensitätswerte auf einen festgelegten Zeitpunkt innerhalb der TR (Repetitionszeit) interpoliert.
3. In der *Koregistrierung* werden die Aufnahmen aus den beiden Bildgebungsmodalitäten (strukturelle und funktionelle Aufnahmen) miteinander abgeglichen und fusioniert. Bei räumlichen Verschiebungen kann dazu ebenfalls ein rigid-body-transformation angewendet werden. Ziel dieses Schritts ist eine bessere räumliche Lokalisierbarkeit in den funktionellen Analysen.

4. Die *Normalisierung* soll den Vergleich von interindividuellen Daten ermöglichen. Da menschliche Gehirne in Volumen und Form erhebliche Unterschiede aufweisen, müssen durch mathematische Transformationen sog. Normalformen geschaffen werden. Nachdem die einzelnen Bilder anhand des Referenzhirns normalisiert sind, können die Daten unterschiedlicher Probanden verglichen werden, bestimmte anatomische Strukturen liegen nun immer innerhalb derselben Koordinaten. Bei Verwendung von standardisierten Normalisierungsverfahren lassen sich sogar Daten aus unterschiedlichen Studien vergleichen. In der vorliegenden Arbeit wurde als Referenz ein sog. „Template“ des Montreal Neurological Institute (MNI) (Mazziotta et al., 1995) herangezogen. Dieses ist in SPM5 integriert und wird standardmäßig verwendet.

5. Mit *Glättungen* versucht man abschließend den Signalverlauf der einzelnen Voxel mit regional benachbarten Voxeln nach dem Prinzip einer Gauß-Verteilung abzugleichen und somit artefaktische oder zufällige Signale herauszufiltern.

II.4.2 Analyseverfahren

Nach Abschluss der Präprozessierung wird analog des Paradigmas der Studie ein statistisches Modell, das sog. Allgemeine lineare Modell erstellt. Das Prinzip des Allgemeinen linearen Modells ist es, die gesamte Untersuchung in einer Formel zusammenzufassen, indem durch lineare Darstellung der einzelnen Untersuchungsbedingungen und eines Restrauschens der erwartbare Signalverlauf der Voxel modelliert wird. Aus dem Allgemeinen linearen Modell wird in Matrix-Notation die sog. Design-Matrix erstellt, die dann als Grundlage für die statistischen Analysen dient.

Ist die Design-Matrix erstellt, können einzelnen Kontraste berechnet und grafisch dargestellt werden. Die grafische Ergebnisdarstellung bietet statistische Karten (siehe Ergebnisteil dieser Arbeit), die anhand des Signifikanzniveaus der Signale die Aktivierungen farblich abbilden. Neben der grafischen Darstellung können die Ergebnisse auch mit ihrem jeweiligen Signifikanzniveau tabellarisch dargestellt werden.

Die gewonnenen Daten können auf zwei unterschiedlichen Ebenen analysiert werden. Auf der ersten Ebene ("First level analysis") können die Ergebnisse der einzelnen Probanden analysiert werden. Es werden dabei die Differenzen zwischen einem Ruhenniveau (Rauschen) und einem Aktivitäts-assoziierten Level dargestellt. In einer Gruppenanalyse ("Second level analysis") werden diese Einzelergebnisse mit einem Durchschnittsrauschen der Gesamtgruppe kontrastiert und zu Gruppenergebnissen zusammengefasst. Auf dieser Ebene

ist auch ein Gruppenvergleich möglich. In der vorliegenden Arbeit werden nur Analysen der Gruppenebene berichtet.

In den sog. Paired-Analysen werden die Longitudinaluntersuchungen durchgeführt. Die Aktivierungsunterschiede des Individuums zwischen den beiden Untersuchungsterminen werden analysiert und dann jeweils in Relation gesetzt zu einem Durchschnittsrauschen. Abschließend werden sie zusammengefasst zu einem Gruppenergebnis.

Eine weitere, in dieser Arbeit ebenfalls verwendete, Analysemöglichkeit ist die Korrelation der Aktivierungen im fMRT mit quantifizierten klinischen Daten. Diese Analysen gingen als parametrische Analysen in den Ergebnisteil der Arbeit ein.

II.4.3 Korrekturverfahren

Um die signifikanten Ergebnisse darstellen zu können, müssen statistische Korrekturverfahren angewendet werden. Die Wahl des Korrekturverfahrens ist entscheidend, gilt es doch Artefakte durch Rauschen so gut als möglich auszuschalten und gleichzeitig eine möglichst hohe Sensitivität zu erhalten.

So kann mit der sog. cluster-level-Korrektur erreicht werden, dass nur Areale signifikant erscheinen, die aus einer größeren Ansammlung von Voxeln bestehen, oder die in ihrer Gesamtheit ein eigenes statistisches Korrekturverfahren überstehen. Mit der Voxel-Level-Korrektur wird das Signifikanzniveau festgelegt, ab welchem ein einzelnes Voxel als aktiv anzusehen ist, oder ab wann dieses für die Bildung von Clustern herangezogen werden darf. Die üblichen Korrekturverfahren sind dabei die „familywise error rate“ (fwe) und die „false discovery rate“ (fdr). Die fwe-Korrektur versucht, durch Bildung von anatomisch sinnvollen Auflösungseinheiten („resolution elements“ oder „resels“), die Schwellenwerte der einzelne Voxel so zu korrigieren, dass höhere Sensitivität bei entsprechender regionaler Wahrscheinlichkeit entsteht. Die fdr-Korrektur sucht unter den zahlreichen statistischen Tests eine zusammenhängende Reihe von Aktivierungen mit einer Abweichung von der Nullhypothese der Gleichheit. Dabei wird das Entstehen von einigen wenigen falsch-positiven Ergebnissen akzeptiert.

II.5 Voxel-basierte Morphometrie (VBM)

Die voxel-basierte Morphometrie (VBM) ist eine strukturelle Bildgebungsmethode der Magnetresonanztomografie. Sie ermöglicht einen voxelweisen Vergleich der Dichte an grauer Substanz zwischen zwei Vergleichsgruppen (Ashburner und Friston, 2000). Die VBM basiert auf den Daten einer strukturellen, T1-gewichteten Magnetresonanztomografie und kann wie die fMRT mit dem Programm „Statistical Parametric Mapping“ (SPM) (Friston et al., 1994) in einem speziellen Programmbestandteil (sog. „VBM tool“) analysiert werden.

Ähnlich wie der fMRT gehen auch der VBM einige präprozessierende Schritte voran. Der erste Schritt ist eine *Normalisierung*, bei der die strukturellen Hirnaufnahmen aller Probanden in ein identisches stereotaktisches Koordinatensystem transformiert werden müssen. In der *Segmentierung* werden die Gehirne dann in weiße und graue Substanz sowie Liquorraum unterteilt. Durch die *Glättung* werden die Segmente der grauen Substanz daraufhin noch statistisch geglättet.

Auf der Grundlage der somit entstandenen, präprozessierten Daten können nun Gruppenvergleiche durchgeführt werden. Diese basieren wie in der fMRT auf einer Design-Matrix, welche die Implementation von Kovariaten – im Fall der vorliegenden Studie Alter und Geschlecht – erlaubt. Die statistischen Ergebniskarten zeigen nun, anders als bei der fMRT, keine Aktivierungsunterschiede sondern Differenzen in der Konzentration der grauen Substanz zwischen zwei Untersuchungsgruppen bzw. zwei Untersuchungszeitpunkten an.

Die VBM hat sich bei verschiedenen Krankheitsbildern als valides Detektionsinstrument pathologisch betroffener Hirnregionen erwiesen (Labate et al., 2008) (Benninger et al., 2009). Es ist außerdem bereits gezeigt worden, dass die Dichte der grauen Substanz mit funktionellen Fähigkeiten korreliert (Maguire et al., 2000) (Gaser und Schlaug, 2003). Trainingseffekte, die sich innerhalb kürzester Zeit in regionalen Dichteveränderungen bemerkbar machten, konnten mit fMRT-Analysen durch Aufdeckung entsprechender Funktionsareale belegt werden (Ilg et al., 2008).

Eine neuere Entwicklung könnte sich aus einer Pilotstudie ergeben, die mittels VBM keine Gruppenanalysen durchführte, sondern erfolgreich Einzelsubjekte untersuchte (Mühlau et al., 2009).

II.6 Studienaufbau

Vorliegende Untersuchung wurde als prospektive Longitudinalstudie mit dem Vergleich zweier Gruppen entwickelt. Durchgeführt wurde ein offener Parallelgruppenvergleich mit einer definierten zeitlichen Wiederholungsrate von einem Jahr. Die klinische und tomografische Datenerhebung wurde zu zwei Untersuchungszeitpunkten durchgeführt, wobei die zweite Untersuchung zwölf Monate (Standardabweichung 1,36) versetzt erfolgte. Durchgeführt wurden zwei Querschnittsanalysen, jeweils zu den beiden Untersuchungszeitpunkten und eine Längsschnittanalyse, welche die Verlaufsbeobachtung innerhalb der Gruppen ermöglichen sollte.

Als Intervall zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten wurde der Zeitraum von einem Jahr festgelegt, da aus anderen Arbeiten vorbekannt war, dass etwa zehn bis 15 Prozent der LKS-Patienten während dieses Zeitraums ins Stadium der Demenz konvertieren (Bischkopf et al., 2002). Es sollte ein Vergleich zwischen progredienten und stabilen Patienten innerhalb der LKS-Gruppe möglich sein, ohne die Gefahr einzugehen, dass beim gesamten Patientenkollektiv eine Konversion stattgefunden hatte.

Tab. II.1 Zeitintervall zwischen Untersuchungszeitpunkt 1 und 2

	Intervall in Monaten	Standardabweichung
LKS-Patienten	12,41	0,81
Gesunde Probanden	13,53	1,67
Gesamt	12,88	1,36

Im klinischen Teil der Studie erfolgten jeweils eine Voruntersuchung, eine Erstuntersuchung (Untersuchungszeitpunkt 1) und eine Zweituntersuchung (Untersuchungszeitpunkt 2). In der Voruntersuchung wurden die Untersuchungsteilnehmer in die Studie eingeschlossen. Inhaltlich war sie angelehnt an das Vorgehen bei der Abklärung von kognitiven Störungen, wie sie im „Zentrum für kognitive Störungen und kognitive Rehabilitation“ der Psychiatrischen Klinik der Technischen Universität München zum Zeitpunkt der Erstellung der Arbeit üblich war. In der Voruntersuchung wurden durchgeführt: die Anamnese, ein psychopathologisches Interview, eine kognitive Prüfung mit dem Clinical Dementia Rating (CDR) (Hughes et al., 1982) und der CDR-SOB, die neuropsychologische Untersuchung nach dem „Consortium to establish a registry for Alzheimer’s disease“ (CERAD-NP) (Morris

et al., 1989), eine körperliche Untersuchung, sowie eine Blutentnahme für routinemäßige Laboruntersuchungen zum Ausschluss konfundierender Erkrankungen.

Jene LKS-Patienten, bei denen die Einschlusskriterien erfüllt waren und bei denen keine Ausschlusskriterien vorlagen, wurden über das wissenschaftliche Vorhaben aufgeklärt und um ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie gebeten. Für die Gruppe der gesunden Probanden (Kontrollen) wurde die kognitive Prüfung erst nach Aufklärung und Einholen des schriftlichen Einverständnisses vorgenommen, die Teilnahme erfolgte ebenfalls nur unter der Voraussetzung, dass keine Ausschlusskriterien vorlagen.

Bei jenen Untersuchungsteilnehmern, die erfolgreich in die Studie eingeschlossen werden konnten und die mit der Teilnahme an der Studie einverstanden waren, wurden zum Untersuchungszeitpunkt 1 die klinischen Daten mit oben genannten Tests erfasst. Daraufhin übten die Untersuchungsteilnehmer die während der einzelnen Untersuchungsbedingungen zu durchlaufenden Aktivierungsaufgaben außerhalb des MR-Tomografen. Dabei wurde für jeden Teilnehmer die individuelle Testleistung festgestellt und die Zahl der Wörter ermittelt, die der Teilnehmer zu 80 Prozent korrekt abrufen konnte. Darauf basierend wurde die sog. Wortlistenlänge für den jeweiligen Untersuchungsteilnehmer festgesetzt und zu beiden Untersuchungszeitpunkten identisch verwendet. Im Anschluss erfolgte dann die Erstmessung im MRT (Untersuchungszeitpunkt 1).

Die Zweituntersuchung (Untersuchungszeitpunkt 2) von LKS-Patienten und gesunden Probanden fand zwölf Monate nach der Erstuntersuchung (Untersuchungszeitpunkt 1) statt. In beiden Gruppen wurde die kognitive Leistung, ermittelt durch die Anwendung des Mini-Mental-Status-Tests (MMST) sowie des Clinical Dementia Rating (CDR), erneut erhoben. Bei den LKS-Patienten waren diese neuerlichen Tests neben der Verlaufserfassung der klinischen Daten notwendig, um festzustellen, ob weiterhin eine LKS bestand, oder ob in einem progredienten Verlauf das Stadium einer Demenz eingetreten war. Entsprechend dieser klinischen Verlaufsbeobachtung erfolgte die Subgruppeneinteilung (stabil vs. progredient). Bei den gesunden Probanden musste neben dem klinischen Follow-up ausgeschlossen werden, dass während des zwölfmonatigen Intervalls eine kognitive Einschränkung aufgetreten war, die zum Ausschluss geführt hätte. Bei allen Untersuchungsteilnehmern wurde im Anschluss an die klinischen Tests eine erneute fMRT-Untersuchung mit identischem Untersuchungsaufbau und identischer Wortlistenlänge wie zum ersten Untersuchungszeitpunkt durchgeführt (Untersuchungszeitpunkt 2).

II.7 Auswahl der Studienteilnehmer (Probanden)

Alle an dieser Studie teilnehmenden LKS-Patienten wurden rekrutiert aus dem „Zentrum für kognitive Störungen und kognitive Rehabilitation“ der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München.

Wie im Vorkapitel aufgeführt, umfassten die Eingangsuntersuchungen ein standardisiertes Interview mit dem Patienten und dessen Angehörigen, psychiatrische und körperliche Untersuchungen, eine Routine-Untersuchung des Blutes sowie die neuropsychologische Testung mit Hilfe der deutschen Version der CERAD-Testbatterie (Berres et al., 2000) (Morris et al., 1989).

Außerdem wurde eine ^{18}F -FDG-PET-Untersuchung durchgeführt, um die Wahrscheinlichkeit zu erhöhen, dass der LKS-Symptomatik eine Alzheimer-Pathologie zugrunde lag. Hierbei wurde primär auf Hypometabolismus temporoparietal und/oder im posterioren Cingulum geachtet (Minoshima, 2003).

Als klinisch progredient wurden im Verlauf der Studie jene LKS-Patienten eingestuft, bei denen das Ergebnis des MMST zum zweiten Untersuchungszeitpunkt um mindestens zwei Punkte abnahm und/oder das Ergebnis des CDR-SOB um mindestens zwei Punkte zunahm. LKS-Patienten, bei denen diese Veränderungen innerhalb des Intervalls von einem Jahr nicht eintraten, wurden als klinisch stabil klassifiziert.

Die gesunden Probanden (Kontrollen) waren Angehörige der LKS-Patienten oder andere altersadaptierte Freiwillige. Sie durchliefen dieselben Schritte der Voruntersuchung. Eine PET-Untersuchung wurde bei den gesunden Probanden jedoch nicht durchgeführt.

Alle Untersuchungsteilnehmer waren rechtshändig, dies wurde überprüft durch den „Edinburgh inventory“-Test (Oldfield, 1971). Bei allen Probanden wurde die Einnahme von potentiell kognitiv wirksamen Medikamenten zum Zeitpunkt der Untersuchungen anamnestisch ausgeschlossen.

II.7.1 Einschlusskriterien

Für die **LKS-Patienten** wurden folgende Einschlusskriterien formuliert:

Eine um 1,5 Standardabweichungen unterhalb der Altersnorm liegende Leistung im verbalen Gedächtnistest (verzögerter Abruf der CERAD-NP-Wortliste) sowie eine Einstufung im Clinical Dementia Rating (CDR) mit 0,5 (fragliche Demenz). Die Patienten sollten im kranialen MRT einen altersentsprechenden oder mit beginnender AD zu vereinbarenden

strukturellen Befund zeigen. Ein Hypometabolismus im ^{18}F -FDG-PET in temporoparietalen und/oder posterior cingulären Hirnregionen wurde vorausgesetzt. Für die klinischen Tests war die Existenz einer Bezugsperson für fremdanamnestic Angaben eine weitere Voraussetzung. Außerdem musste eine schriftliche Einverständniserklärung vorliegen.

Für die Gruppe der *Gesunden Probanden* (Kontrollen) wurden folgende Einschlusskriterien formuliert:

Die Ergebnisse der kognitiven Tests sollten sich innerhalb der Altersnorm befinden. Ein altersentsprechender struktureller Befund im kraniellen MRT musste vorliegen. Die Einstufung im Clinical Dementia Rating (CDR) mit 0 war eine weitere Voraussetzung. Eine schriftliche Einverständniserklärung musste vorliegen.

II.7.2 Ausschlusskriterien

Für die *LKS-Patienten* wurden folgende Ausschlusskriterien formuliert:

Eine Minderung der allgemeinen intellektuellen Leistungsfähigkeit sowie Einschränkungen der Alltagstätigkeiten (ADL). Das Vorliegen einer Demenz nach ICD-10-Kriterien führte zum Ausschluss, ebenso das Vorliegen von Krankheiten, die ursächlich für die Entwicklung einer Demenz sein können (z.B. Hirninfarkt, Parkinson) sowie das Vorliegen anderer psychiatrischer Erkrankungen (z.B. Depression). Außerdem durfte keine sonstige schwere oder instabile körperliche Krankheit vorliegen. Ausgeschlossen wurde auch eine Behandlung mit kognitiv wirksamen Medikamenten (z.B. Cholinesterase-Hemmer, Ginko biloba, Memantine) sowie die Teilnahme an anderen Forschungsprojekten. Für das Erlernen und Abrufen der Wortlisten war ein Mindestmaß an Sprachverständnis notwendig, sodass mangelnde Kenntnisse der deutschen Sprache zum Ausschluss führten, ebenso eine Hör- oder Sehinderung, die mit der Versuchsdurchführung nicht zu vereinbaren war. Ausschlusskriterien bedingt durch die MRT-Untersuchung waren Herzschrittmacher, Metallimplantate sowie bekanntes Anfallsleiden.

Für die Gruppe der *Gesunden Probanden* (Kontrollen) galten dieselben Ausschlusskriterien. Zusätzlich wurden folgende Ausschlusskriterien formuliert:

Subjektive Klagen über kognitive Einschränkungen und / oder Einschränkungen der Alltagsbewältigung (ADL) sowie eine Demenz bei Verwandten ersten Grades.

II.8 Paradigma für die fMRT-Untersuchungen

Zur Untersuchung der kortikalen Aktivierungsmuster wurde eine Aufgabe entwickelt, die das Erlernen, sowie den direkten und den verzögerten freien Abruf von zuvor gelernten Wortpaaren prüft. Die gewählten Wortpaare bestanden aus Wörtern ohne Zusammenhang. Aus früheren Arbeiten war bekannt, dass insbesondere der verzögerte Abruf von Wortpaaren bei Patienten mit Alzheimer-Pathologie frühzeitig beeinträchtigt und oft schon im Stadium einer LKS messbar betroffen ist (Linn et al., 1995) (Albert, 1996). Die Sensitivität einer solchen Versuchsanordnung war bei Probanden mit erhöhtem genetischem Risiko für die Alzheimer-Demenz (Träger des Apolipoprotein E- ϵ 4-Gens) bereits unter Beweis gestellt worden. Dabei konnte gezeigt werden, dass veränderte zerebrale Aktivierungsmuster bei an Alzheimer erkrankten Patienten bereits im Stadium der LKS nachzuweisen sind (Bookheimer et al., 2000).

Um auszuschließen, dass die Abweichung der Aktivierungsmuster in der fMRT lediglich durch einen unterschiedlichen Schweregrad der Anforderungsbedingung zustande kommt, musste der Schweregrad für jeden Versuchsteilnehmer gleich sein. Aus diesem Grund wurde vor der fMRT-Untersuchung außerhalb des Kernspintomografen festgestellt, bei welcher Länge der Wortliste die Versuchsperson eine zu 80 Prozent korrekte Abrufleistung erzielten. Diese Wortlistenlänge wurde zu beiden Untersuchungszeitpunkten verwendet.

Der Versuchsablauf wurde in vier Untersuchungsbedingungen gegliedert (s. Tabelle II.2). Zu jeder Untersuchungsbedingung gab es eine bestimmte Aufgabenstellung. Jede Untersuchungsbedingung erstreckte sich über eine Zeitdauer von genau 33 Sekunden (s. Tabelle II.3). Durch die elektronische Gerätesteuerung wurde dabei ein genauer Zeitplan eingehalten, der es ermöglichte, Aufgabenstellung und Aufzeichnung zu koordinieren und die Analyse später nach Untersuchungsbedingungen zu trennen. Die fMRT-Daten wurden jeweils über die gesamte Dauer einer Untersuchungsbedingung aufgezeichnet und analysiert (sog. Blockdesign). Jede Untersuchungsbedingung wurde dreimal wiederholt, jeweils getrennt durch eine kurze Ruhepause. Während dieser Pausen wurde die Hirnaktivität der Untersuchungsteilnehmer ebenfalls durch das fMRT aufgezeichnet und in der Auswertung als sog. Baseline-Bedingung verwendet. Der komplette Durchlauf fand für jeden Untersuchungsteilnehmer zweimal statt, die aufgezeichneten Daten wurden gemittelt. Das Paradigma war zu beiden Untersuchungszeitpunkten identisch.

Tab II.2 Übersicht über die Untersuchungsbedingungen

Untersuchungsbedingung 1	Lernen
Untersuchungsbedingung 2	Unmittelbarer Abruf
Untersuchungsbedingung 3	Rechnen
Untersuchungsbedingung 4	Verzögerter Abruf

Untersuchungsbedingung 1. Die erste Untersuchungsbedingung war die Lernbedingung. Die Wortpaare wurden akustisch dargeboten und sollten von den Untersuchungsteilnehmern beim Zuhören memoriert werden.

Untersuchungsbedingung 2. Direkt im Anschluss an die Lernphase folgte ohne vorherige Ruhebedingung die Untersuchungsbedingung des unmittelbaren Abrufs. Darin hörten die Untersuchungsteilnehmer jeweils nur ein Wort eines zuvor gelernten Paares und sollten das dazugehörige zweite Wort schweigend erinnern. Durch Vermeidung der Aussprache des zuvor Memorierten sollten Bewegungen des Kopfes vermieden werden.

Untersuchungsbedingung 3. Als Kontrollbedingung folgte die Rechenbedingung. Mit ihr sollte kontrolliert werden, ob mögliche Ergebnisse auch im Rahmen anderer kognitiver Prozesse auftreten. Es wurden zweistellige Zahlen auf eine Leinwand projiziert, welche die Untersuchungsteilnehmer mittels einer Spiegelbrille ohne Kopfbewegung einsehen konnten. Die Aufgabe bestand darin, zu entscheiden, ob die dargestellte Zahl durch die Zahl 3 teilbar sei. Die Untersuchungsteilnehmer dokumentierten dies durch Betätigen zweier unterschiedlicher Knöpfe. Die Antworten wurden aufgezeichnet um Erfolgsquote sowie Fehlerzahl in spätere Korrelationsanalysen eingehen zu lassen.

Untersuchungsbedingung 4. Auf eine erneute Pause folgte als vierte Untersuchungsbedingung der verzögerte Abruf. Den Untersuchungsteilnehmern wurde hierbei nochmals jeweils ein Teil des erlernten und in Untersuchungsbedingung 2 bereits einmal abgerufenen Wortpaares akustisch dargeboten, erneut mit der Aufforderung, den fehlenden Partner still zu memorieren.

Nach dem verzögerten Abruf folgte eine Phase der Pause und Entspannung, während dieser wurden den Untersuchungsteilnehmern Entspannungsübungen akustisch über Kopfhörer eingespielt. Nach der Pause folgten in einem zweiten Durchlauf noch einmal die Untersuchungsbedingungen eins bis vier.

Im Anschluss an die fMRT-Untersuchung wurde die Gedächtnisaufgabe nochmals außerhalb des Magnetresonanztomografen durchgeführt, um die individuelle Konstanz der Abrufleistung zu dokumentieren.

Tab II.3 Tabelle zum zeitlichen Ablauf der Untersuchungsbedingungen

Zeitpunkt (in sec)	Untersuchungsbedingung	Dauer (in sec)
0	Lernen	33
33	Unmittelbarer Abruf	33
66	Pause	33
99	Lernen	33
132	Unmittelbarer Abruf	33
165	Pause	33
198	Lernen	33
231	Unmittelbarer Abruf	33
264	Pause	33
297	Rechnen	33
330	Pause	33
363	Rechnen	33
396	Pause	33
429	Rechnen	33
462	Pause	33
495	Verzögerter Abruf	33
528	Pause	33
561	Verzögerter Abruf	33
594	Pause	33
627	Verzögerter Abruf	33
660	Pause	33
693	Ende	33

II.9 Versuchsaufbau im fMRT

Für die MRT-Messungen dieser Studie wurde für alle Untersuchungsteilnehmer ein identischer Versuchsaufbau gewählt. Es gab in diesem Aufbau keine Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen oder -zeitpunkten. Die Messungen wurden von einem dreiköpfigen Team unter Beteiligung des Verfassers dieser Dissertationsarbeit durchgeführt.

Die Untersuchungsteilnehmer lagen ohne Positionswechsel während der gesamten Untersuchung im MRT-Scanner. Sie trugen Kopfhörer, um zum einen vor Lärm geschützt zu sein, zum anderen, um die akustisch übermittelten Wortpaare zu empfangen. Die Wortpaare waren während der Entwicklungsphase der Studie durch eine Sprecherin aufgezeichnet worden. Sie wurden vom Computer analog des Versuchsprotokolls (Untersuchungsbedingungen 1, 2 und 4) eingespielt. Die Verständlichkeit wurde vor Beginn der Messung mit dem jeweiligen Untersuchungsteilnehmer getestet.

Über einen Spiegel, der am Kopf befestigt wurde, war es den Untersuchungsteilnehmern möglich, auf eine drei Meter vom Scanner entfernte Leinwand zu blicken. Auf diese Leinwand wurden im Rahmen der Rechenaufgaben (Untersuchungsbedingung 3) die zweistelligen Zahlen projiziert. In beiden Händen hielten die Probanden jeweils ein Handgerät, an dem sie mit dem Daumen einen Knopf betätigen konnten. Analog des Paradigmas sollten die Untersuchungsteilnehmer bei Teilbarkeit der dargestellten Zahl durch die Zahl 3 den Knopf rechts drücken. Den Knopf in ihrer linken Hand sollten die Untersuchungsteilnehmer drücken, wenn sie der Meinung waren, dass die dargestellte Zahl nicht durch die Zahl 3 teilbar sei. Auch dieser Aufgabenteil wurde vor Beginn jeder Messung auf seine Durchführbarkeit durch den jeweiligen Probanden getestet.

II.10 Auswertungsmethoden

II.10.1 MRT-Einstellungen

Der für die vorliegende Studie verwendete MRT-Scanner war vom Typ Magnetom Symphony des Herstellers Siemens (Erlangen, Deutschland). Die Untersuchungen wurden mit 1,5 Tesla durchgeführt. Für die funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRT) wurde eine EPI-Sequenz mit den folgenden Einstellungen gewählt: TR = 3000 ms; TE = 50 ms; number of slices = 30; Distance Factor = 0.2; slice thickness = 4mm; matrix 64x64; flip angle = 90°; FOV = 200 mm. Für die strukturellen Aufnahmen wurde als Sequenz eine MPRAGE mit den folgenden Einstellungen gewählt: number of slices = 160; matrix 256x256; slice thickness = 1mm; TR = 1540 ms; TE = 3.93 ms; TI = 800 ms; flip angle = 12°; FOV = 250 mm.

Legende MRT-Einstellungen	
EPI	Echo Planar Imaging
MPRAGE	Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo
TR	Time to Repetition
TE	Echo Time
TI	Inversion Time
FOV	Field Of View

II.10.2 Korrekturverfahren

Den Analyseergebnissen des fMRT-Teils dieser Studie liegen folgende Korrekturverfahren zugrunde: Für die Mehrzahl der Analysen erfolgte cluster-level-Korrektur mit einem p-Wert < 0,05 fwe-korrigiert und einem zugrunde liegenden Voxel-Level mit p-Wert < 0,001 unkorrigiert (*Korrekturlevel A*), sowie für einen kleineren Teil der Analysen eine cluster-level-Korrektur mit einem p-Wert < 0,05 fwe-korrigiert und einem zugrunde liegenden Voxel-Level mit p-Wert < 0,01 unkorrigiert (*Korrekturlevel B*). Diese Korrekturverfahren und Signifikanzschwellen sind in der Literatur in vergleichbaren Studien üblich (Kircher et al., 2007) (Petrella et al., 2006).

Den Analyseergebnissen des VBM-Teils der Studie liegen folgende Korrekturverfahren zugrunde: eine cluster-level-Korrektur mit einem p-Wert < 0,05 fwe-korrigiert und einem zugrunde liegenden Voxel-Level mit p-Wert < 0,005 unkorrigiert. Auch diese

Korrekturverfahren und Signifikanzschwellen sind in der Literatur in vergleichbaren Studien üblich (Ilg et al., 2008) (Egger et al., 2008).

III Ergebnisse

III.1 Studienteilnehmer

In die vorliegende Studie wurden zum ersten Untersuchungszeitpunkt 17 Patienten mit Leichter kognitiver Störung („LKS-Patienten“) sowie 11 kognitiv nicht beeinträchtigte Kontrollpersonen („Gesunde Probanden“) gleichen Alters eingeschlossen. Zum Untersuchungszeitpunkt 2 verweigerten drei Teilnehmer aus der Gruppe der LKS-Patienten sowie ein Teilnehmer aus der Gruppe der gesunden Probanden aus unterschiedlichen Gründen die weitere Teilnahme und wurden daher in den Auswertungen – auch des ersten Untersuchungszeitpunktes – nicht berücksichtigt.

Die Gruppe der LKS-Patienten wurde nach Auswertung der klinischen Untersuchungen zum Untersuchungszeitpunkt 2 in zwei Subgruppen unterteilt. Als „LKS-progredient“ wurde für diese Studie vorab definiert: im Ein-Jahres-Verlauf eine Abnahme im Ergebnis des MMST um mehr als zwei Punkte und/oder eine Erhöhung des Ergebnisses der CDR-SOB um mehr als zwei Punkte. Traf diese Veränderung in MMST und / oder CDR-SOB im Ein-Jahres-Verlauf nicht ein, so wurde der entsprechende Teilnehmer als „LKS-stabil“ klassifiziert. Es ergaben sich eine klinisch progrediente Subgruppe mit sechs Teilnehmern und eine klinisch stabile Subgruppe mit sieben Teilnehmern. Ein Teilnehmer konnte nicht eindeutig zugeordnet werden und wurde daher in die Subgruppenanalyse nicht miteinbezogen.

Eine Übersicht über die demographischen Daten der Studienteilnehmer liefern die Tabellen III.1 und III.2.

Tab III.1 Statistik zur Zusammensetzung der Studienteilnehmer zum Untersuchungszeitpunkt 1

	Gesamtgruppe LKS	Gesamtgruppe Kontrollen	Subgruppe LKS-stabil	Subgruppe LKS-progred.
Anzahl	14	10	7	6
Männer	11	2	5	5
Frauen	3	8	2	1
Durchschnittsalter	67,00 Jahre	65,55 Jahre	66,75 Jahre	66,75 Jahre
Standardabw. Alter	5,44	4,6	5,29	6,64

Tab III.2 Statistik zur Zusammensetzung der Studienteilnehmer zum Untersuchungszeitpunkt 2

	Gesamtgruppe LKS	Gesamtgruppe Kontrollen	Subgruppe LKS-stabil	Subgruppe LKS-progred.
Anzahl	14	10	7	6
Männer	11	2	5	5
Frauen	3	8	2	1
Durchschnittsalter	68,02 Jahre	66,67 Jahre	67,79 Jahre	67,76 Jahre
Standardabw. Alter	5,45	4,65	5,31	6,45

III.2 Funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRT)

Wie einleitend dargelegt, liegt nach Kenntnis anderer Arbeiten (Albert, 1996) (Linn et al., 1995) das besondere Interesse dieser Arbeit auf der Methode der fMRT, genauer auf der Untersuchungsbedingung des „Verzögerten Abrufs“ (Untersuchungsbedingung 4). Die hier vorgestellten Resultate beziehen sich daher in den Kapiteln III.2.1 bis III.2.4 zunächst nur auf diese Untersuchungsbedingung.

In den Kapiteln III.2.5 bis III.2.7 werden die Ergebnisse der übrigen Untersuchungsbedingungen (Unmittelbarer Abruf, Lernen, Rechnen) zusammengefasst. Eine komplette Auflistung aller Ergebnisse, die im Rahmen dieser Arbeit erhoben wurden, findet sich im Anhang.

III.2.1 Prädiktion des klinischen Verlaufs: Subgruppenvergleich LKS-stabil vs. LKS-progredient

Im Hinblick auf das primäre Untersuchungsziel können im Vergleichskontrast der beiden LKS-Subgruppen („LKS-stabil“ vs. „LKS-progredient“) unter den hier verwendeten Signifikanzschwellen keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede festgestellt werden. Die beiden LKS-Subgruppen lassen sich im direkten Vergleich mit Hilfe der fMRT-Aktivierungsmuster nicht voneinander abgrenzen. Es ergeben sich weder gesteigerte noch herabgesetzte Aktivierungsmuster im Gruppenvergleich. Dieser Befund gilt für beide Untersuchungszeitpunkte .

III.2.2 Gruppenvergleich LKS-Patienten vs. Gesunde Probanden (Kontrollgruppe)

Auf der Suche nach Aktivierungsmustern, die LKS-Patienten grundsätzlich von gesunden Probanden (Kontrollen) unterscheiden, lassen sich in der Untersuchungsbedingung des Verzögerten Abrufs (Untersuchungsbedingung 4) folgende Ergebnisse feststellen:

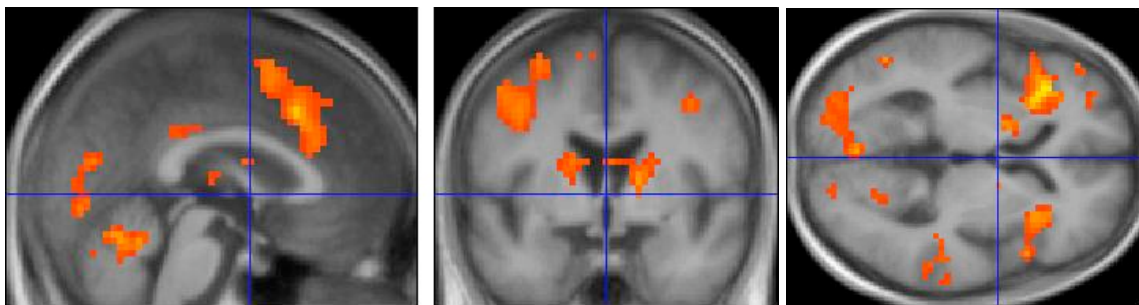
Bei der Gruppe der gesunden Probanden zeigt sich zum Untersuchungszeitpunkt 1 eine ausgewogene Aktivierung bilateral in allen vier Hirnlappen (Abb. III.1). Bei der Gruppe der LKS-Patienten ist im Vergleich dazu eine eingeschränkte Aktivierung im Bereich des linken Parietallappens (inferiorer und superiorer Anteil) zu beobachten (Abb. III.2).

Im Gruppenvergleich wird diese Minderaktivierung deutlich: Eine Aktivierungsregion im linken Parietallappen unterscheidet die Gruppe der LKS-Patienten statistisch signifikant von

den gesunden Probanden (Abb. III.3). Gesteigerte Aktivierung der LKS-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe kann nicht festgestellt werden.

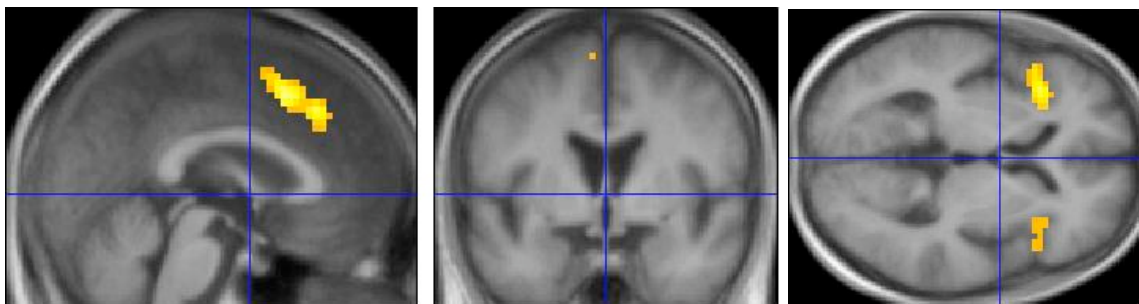
Zum Untersuchungszeitpunkt 2 zeigen sich ebenfalls ausgedehnte Areale signifikanter Aktivierungsunterschiede. Die Differenz in der Aktivierung erstreckt sich – mit Ausnahme des linken Frontallappens – über fast den gesamten Kortex, ein Fokus liegt im rechten Temporallappen (Abb. III.4).

*Abb.III.1: Gesunde Probanden, Untersuchungszeitpunkt 1, Untersuchungsbedingung 4
(Verzögerter Abruf)*



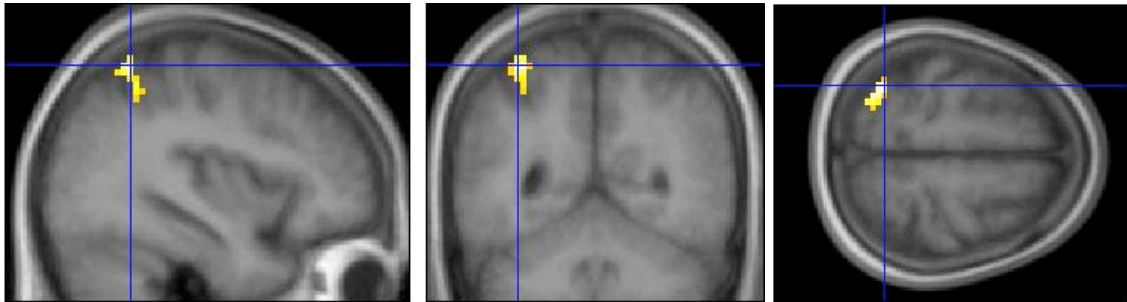
Ergebnisse fMRT-Bildgebung in sagittaler, koronarer und axialer Schnittebene (von links nach rechts)

Abb.III.2: LKS-Patienten, Untersuchungszeitpunkt 1, Untersuchungsbedingung 4 (Verzögerter Abruf)



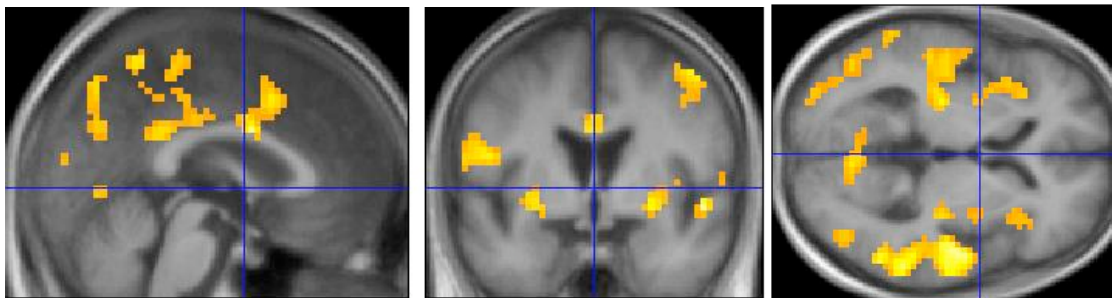
Ergebnisse fMRT-Bildgebung in sagittaler, koronarer und axialer Schnittebene (von links nach rechts)

Abb.III.3: fMRT-Gruppenvergleich Gesunde vs. LKS-Patienten, Untersuchungszeitpunkt 1, Untersuchungsbedingung 4 (Verzögerter Abruf)



Ergebnisse fMRT-Bildgebung in sagittaler, koronarer und axialer Schnittebene (von links nach rechts)

Abb.III.4: fMRT-Gruppenvergleich Gesunde vs. LKS-Patienten, Untersuchungszeitpunkt 2, Untersuchungsbedingung 4 (Verzögerter Abruf)



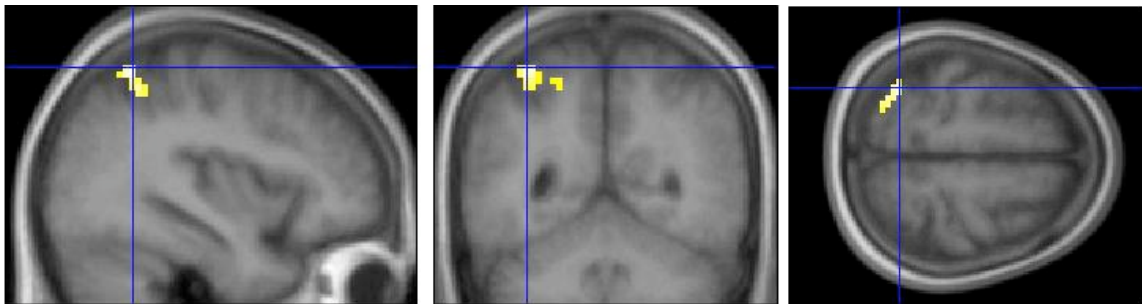
Ergebnisse fMRT-Bildgebung in sagittaler, koronarer und axialer Schnittebene (von links nach rechts)

III.2.3 Korrelationsanalysen

In den Korrelationsanalysen der fMRT-Aktivierung mit dem klinischen Wert des CDR-SOB (negativ korreliert) zeigt sich bei der Analyse der Gesamtgruppe (LKS-Patienten und Kontrollgruppe) ein statistisch signifikantes Ergebnis: Mit steigendem Wert des CDR-SOB nimmt die Aktivierung in dem betroffenen Areal ab. Ähnlich dem Gruppenvergleich zwischen LKS-Patienten und gesunden Probanden liegt dieses Areal in inferioren und superioren Anteilen des linken Parietallappens (Abb. III.5).

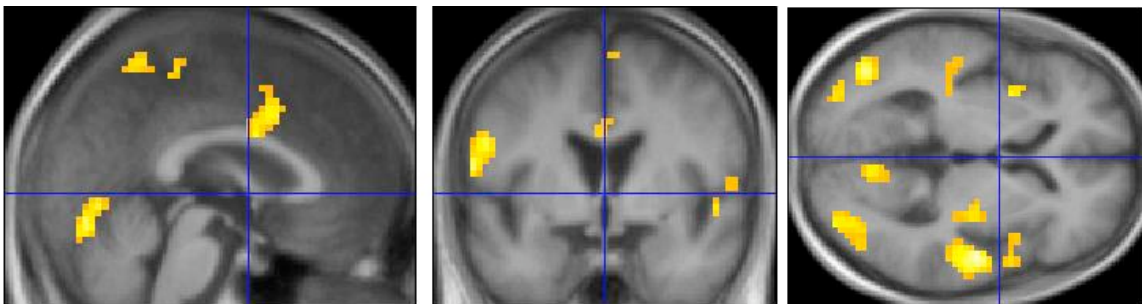
Ebenfalls ähnlich dem Kontrollgruppenvergleich dehnt sich der Befund der Korrelationsanalyse im Verlauf räumlich aus und zeigt die Beteiligung mehrerer Hirnregionen zum Untersuchungszeitpunkt 2, wie im Gruppenvergleich mit einem Fokus im rechten Temporallappen (Abb. III.6).

*Abb.III.5: fMRT-Korrelationsanalyse CDR-SOB, Untersuchungszeitpunkt 1,
Untersuchungsbedingung 4 (Verzögerter Abruf)*



Ergebnisse fMRT-Bildgebung in sagittaler, koronarer und axialer Schnittebene (von links nach rechts)

*Abb.III.6: fMRT-Korrelationsanalyse CDR-SOB, Untersuchungszeitpunkt 2,
Untersuchungsbedingung 4 (Verzögerter Abruf)*



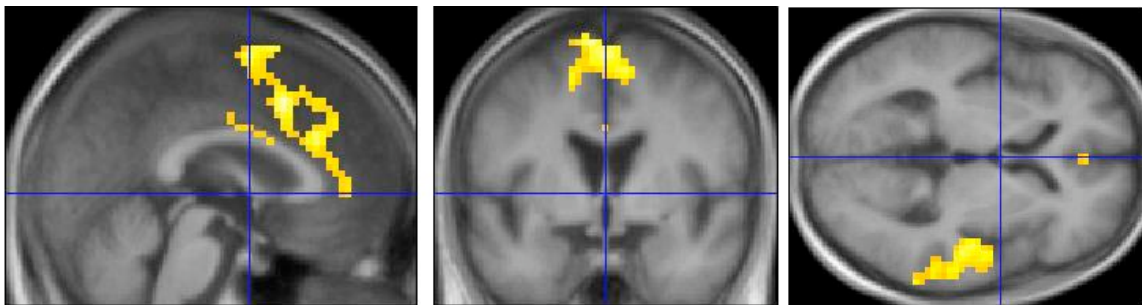
Ergebnisse fMRT-Bildgebung in sagittaler, koronarer und axialer Schnittebene (von links nach rechts)

III.2.4 Verlaufsanalysen

Als zweites Untersuchungsziel wurde die Analyse des Verlaufs definiert. Hierzu lassen sich in der Untersuchungsbedingung 4 (Verzögerter Abruf) folgenden Ergebnisse finden: Im Längsschnitt stellt sich das Aktivierungsmuster der Gruppe der gesunden Probanden zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten stabil dar, beim LKS-Kollektiv können in mehreren Regionen Aktivierungsverluste im Zeitverlauf gefunden werden. Es zeigt sich erneut ein Fokus im rechten Temporallappen (Abb. III.7).

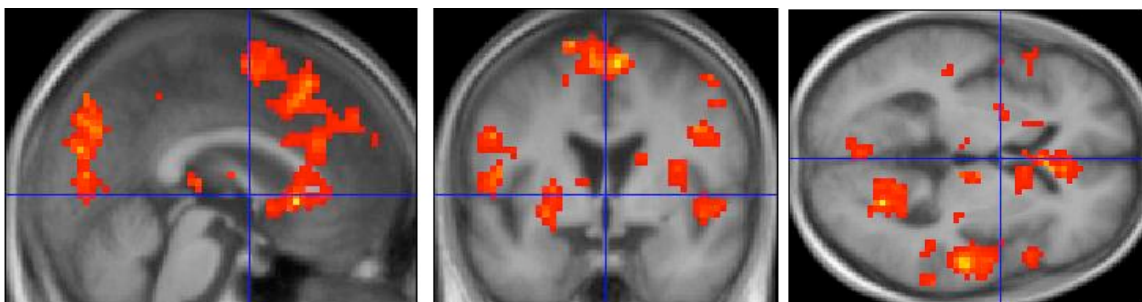
Diese Entwicklung des Aktivierungsverlusts wird hauptsächlich durch die LKS-progrediente Subgruppe bewirkt: Im Verlauf zeigt die Gruppe der LKS-progredienten Patienten veränderte Aktivierungsmuster, betroffen sind Frontal-, Temporal- und Okzipitallappen jeweils bilateral, sowie linkshemisphärisch der Parietallappen, rechtshemisphärisch der insuläre Kortex und die parahippokampale Region (Abb. III.8). Die Gruppe der LKS-stabilen Patienten zeigt keine Aktivierungsveränderungen zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten.

Abb.III.7: fMRT-Verlaufsanalyse LKS-Patienten, Untersuchungsbedingung 4 (Verzögerter Abruf)



Ergebnisse fMRT-Bildgebung in sagittaler, koronarer und axialer Schnittebene (von links nach rechts)

Abb.III.8: fMRT-Verlaufsanalyse LKS-progrediente Patienten, Untersuchungsbedingung 4 (Verzögerter Abruf)



Ergebnisse fMRT-Bildgebung in sagittaler, koronarer und axialer Schnittebene (von links nach rechts)

III.2.5 Untersuchungsbedingung 2 (Unmittelbarer Abruf)

Wie in der Untersuchungsbedingung des verzögerten Abrufs (Untersuchungsbedingung 4), so kann auch in der Untersuchungsbedingung des unmittelbaren Abrufs (Untersuchungsbedingung 2) kein Subgruppenunterschied und damit keine prognostische Aussagekraft in Bezug auf das primäre Untersuchungsziel festgestellt werden.

Bei der Frage nach grundsätzlicher Unterscheidung der LKS-Patienten von gesunden Probanden ergibt die Analyse der Gruppe der gesunden Probanden eine ausgewogene, bilaterale Aktivierung mit fronto-temporaler Betonung. Die LKS-Gruppe präsentiert in der visuellen Beobachtung links temporal eingeschränkte Aktivierungsmuster, die allerdings im Vergleichskontrast statistisch nicht bestätigt werden. Somit kann in der Untersuchungsbedingung des unmittelbaren Abrufs kein gruppenunterscheidendes Aktivierungsmuster festgestellt werden.

Im Hinblick auf das zweite Untersuchungsziel – der Analyse des Verlaufs – ergeben sich keine statistisch signifikanten Aktivierungsunterschiede.

III.2.6 Untersuchungsbedingung 1 (Lernen)

Auch in der Untersuchungsbedingung Lernen (Untersuchungsbedingung 1) kann kein Subgruppenunterschied und damit keine prognostische Aussagekraft in Bezug auf das primäre Untersuchungsziel festgestellt werden.

Die Auswertung der Lernbedingung zeigt für die Gruppe der gesunden Probanden zu beiden Untersuchungszeitpunkten ein ausgewogenes Aktivierungsmuster. Die Gruppe der LKS-Patienten präsentiert zum Untersuchungszeitpunkt 1 vor allem in den parietalen Kortex-Regionen ein deutlich eingeschränktes Aktivierungsprofil. Diese visuell erkennbaren Gruppenunterschiede sind im statistischen Gruppenvergleich nicht signifikant. Zum Untersuchungszeitpunkt 2 unterscheidet sich das Aktivierungsprofil der Gruppe der LKS-Patienten und der gesunden Probanden in einem Areal, das sich vom lateralen Anteil des linken Temporal- bis in den linken Okzipitallappen erstreckt. In diesem Areal ist das Aktivierungsmuster der LKS-Patienten eingeschränkt.

In den Korrelationsanalysen kann zum Untersuchungszeitpunkt 2 ein Zusammenhang zwischen dem MMST-Wert und der BOLD-Aktivierung in beiden Temporallappen gezeigt werden.

Im Hinblick auf die Verlaufsuntersuchung ergeben sich keine statistisch signifikanten Aktivierungsunterschiede.

III.2.7 Untersuchungsbedingung 3 (Rechnen)

Wie in den gedächtnisassoziierten Untersuchungsbedingungen kann auch in der Untersuchungsbedingung des Rechnens (Untersuchungsbedingung 3) kein Subgruppenunterschied und damit keine prognostische Aussagekraft in Bezug auf das primäre Untersuchungsziel festgestellt werden.

In der Rechenbedingung zeigt die Gruppe der gesunden Probanden eine ausgewogene beidseitige Aktivierung mit Schwerpunkt frontal und okzipital, unter anderem findet sich Aktivität im präzentralen Gyrus, die Aktivierung in Temporal- und Parietallappenregion fehlt jedoch. In der LKS-Patientengruppe ist dagegen zu beiden Untersuchungszeitpunkten Aktivierung in diesen Regionen zu finden. In den Gruppenvergleichen finden sich jedoch keine signifikanten Ergebnisse, die den visuellen Unterschied der Einzelgruppendarstellungen bestätigen.

In der parametrischen Analyse fällt ein Zusammenhang zwischen okzipitaler und temporaler Aktivierung und den Ergebnissen des CDR-SOB auf, allerdings nur zum Untersuchungszeitpunkt 1.

Im Längsschnittverlauf der gesunden Probanden zeigt sich zum Untersuchungszeitpunkt 2 eine Steigerung der Aktivierung in Frontal- und Parietalregionen.

III.3 Voxel-basierte Morphometrie (VBM)

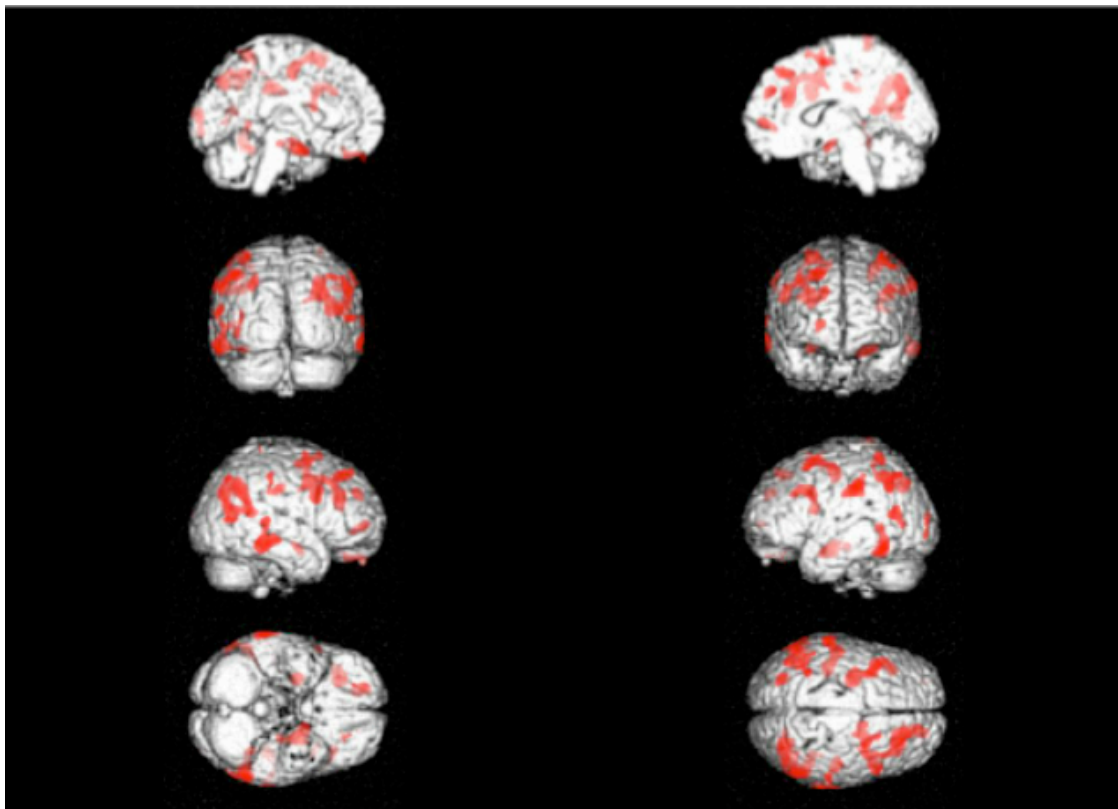
Die Voxel-basierte Morphometrie (VBM), die aus technischen Gründen nur für die Untersuchungsgruppen der LKS-Patienten und der gesunden Probanden (Kontrollen) durchgeführt werden konnte und keine Subgruppenanalyse erlaubte, zeigt folgende Ergebnisse:

Es zeigen sich strukturelle Gruppenunterschiede in zahlreichen Hirnregionen. Auffällig ist, dass die Gruppe der LKS-Patienten im Vergleich zu den gesunden Probanden zu beiden Untersuchungszeitpunkten Dichteverluste im Bereich beider Hippokampi aufweist, die sich zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung vor allem linksseitig darstellen und ein Jahr später auf der rechten Seite imponieren. Der Verlaufsvergleich zeigt ebenfalls die Region des linken Hippokampus' als ein Areal an, in dem die Gruppe der LKS-Patienten stärker an grauer Masse verliert als die der gesunden Probanden.

III.3.1 Gruppenvergleich LKS-Patienten vs. Gesunde Probanden (Kontrollgruppe), Untersuchungszeitpunkt 1

Es zeigen sich zum Untersuchungszeitpunkt 1 Dichteunterschiede in Regionen des limbischen Kortex', bei einer Betonung der linkshemisphärischen Seite. Besonders betroffen sind Amygdala und parahippokampaler Kortex. In diesen Regionen weisen die LKS-Patienten eine geringere Dichte an grauer Substanz auf als die gesunden Probanden (Kontrollen) (Abb. III.9).

Abb.III.9: VBM-Gruppenvergleich Gesunde vs. LKS-Patienten, Untersuchungszeitpunkt 1

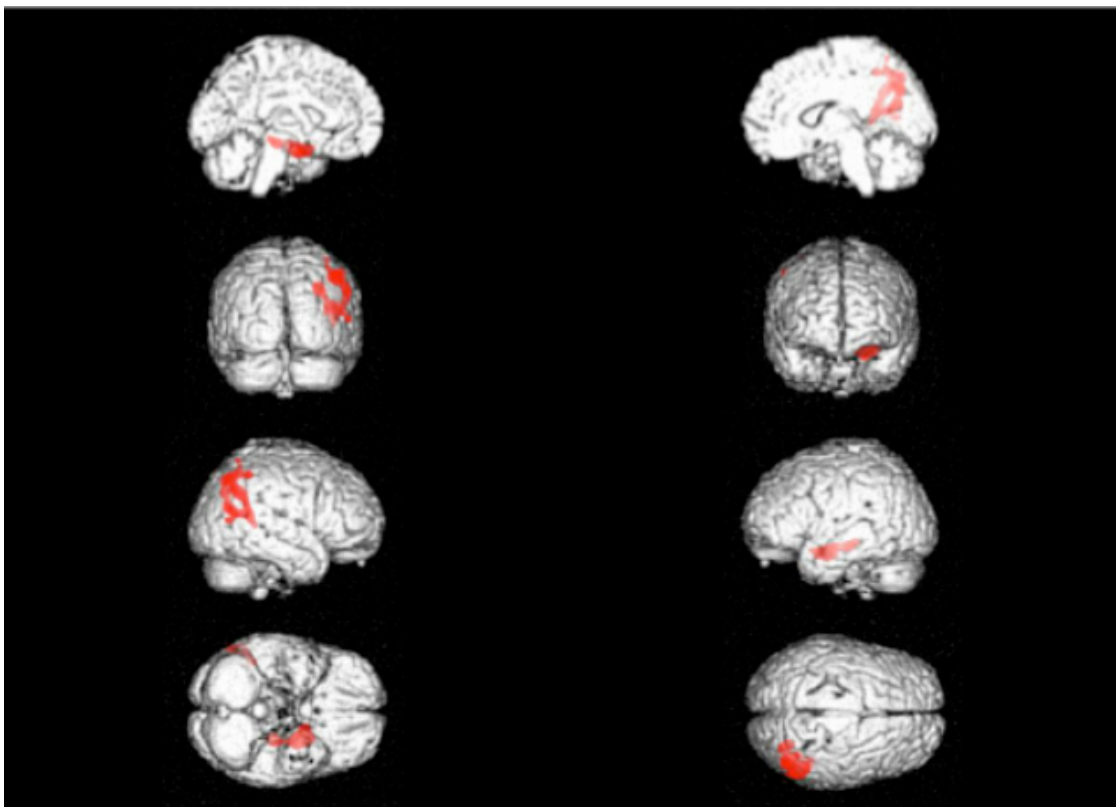


Ergebnisse der VBM-Analyse als sagittaler Schnitt und Oberflächenabbildung

III.3.2 Gruppenvergleich LKS-Patienten vs. Gesunde Probanden (Kontrollgruppe), Untersuchungszeitpunkt 2

Im Querschnitts-Gruppenvergleich zum Untersuchungszeitpunkt 2 kann im Vergleich zum Untersuchungszeitpunkt 1 ein räumlich deutlich geringerer Gruppenunterschied in der Dichte der grauen Substanz beschrieben werden. Der verbliebene Unterschied ist erneut im limbischen Kortex lokalisiert, vorwiegend im Bereich der rechten Hemisphäre mit dem parahippokampalem Gyrus und den Amygdala (Abb. III.10).

Abb.III.10: VBM-Gruppenvergleich Gesunde vs. LKS-Patienten, Untersuchungszeitpunkt 2

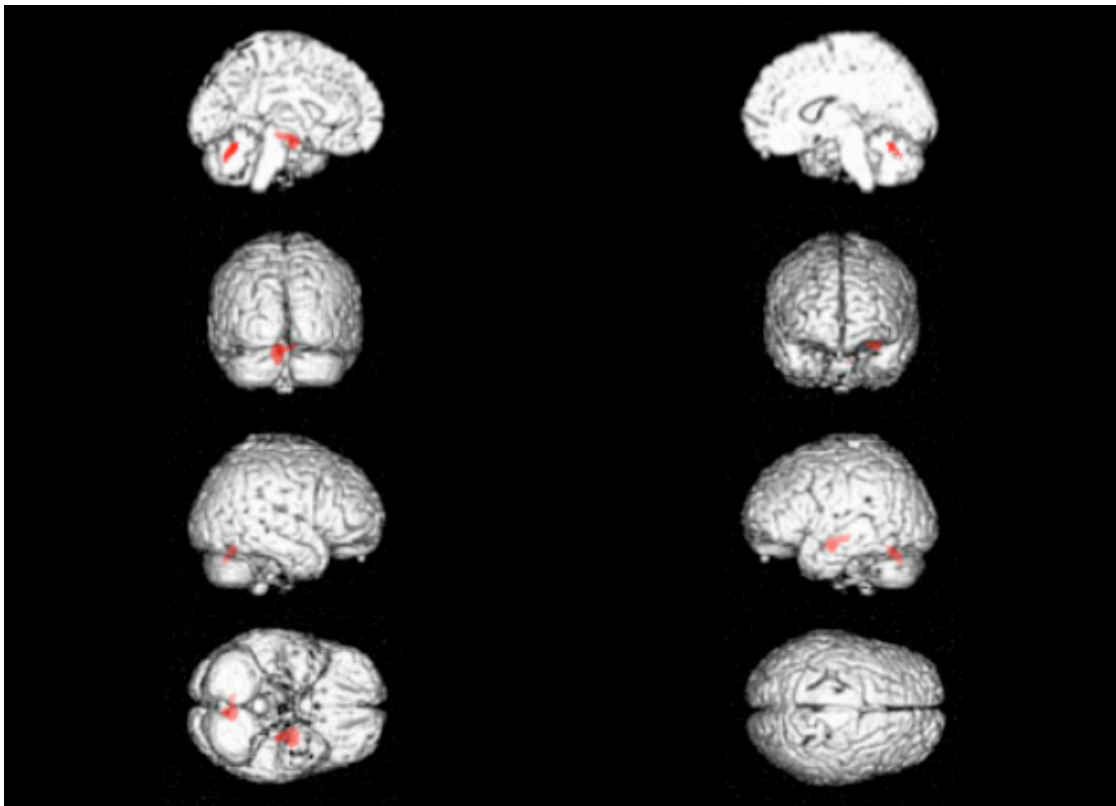


Ergebnisse der VBM-Analyse als sagittaler Schnitt und Oberflächenabbildung

III.3.3 Gruppenvergleich LKS-Patienten vs. Gesunde Probanden (Kontrollgruppe), Längsschnitt

Im Längsschnittverlauf kann für die Gruppe der LKS-Patienten ein Verlust an Dichte der grauen Substanz beschrieben werden. Dieser liegt im Vergleich zur Gruppe der gesunden Probanden im linksseitigen parahippokampalen Kortex mit den Amygdala. Im umgekehrten Längsschnittkontrast sind zwei vereinzelte Areale im linken Frontal- und im rechten Temporallappen schwer zu interpretieren. Offensichtlich verliert die Gruppe der LKS-Patienten in diesen beiden Regionen weniger an Dichte der grauen Masse als die Gruppe der gesunden Probanden. Dazu lassen sich in den funktionellen Analysen und in den beiden Querschnittsanalysen der VBM jedoch keine Zusammenhänge finden (Abb. III.11).

Abb.III.11: VBM-Gruppenvergleich Gesunde vs. LKS-Patienten, Längsschnitt



Ergebnisse der VBM-Analyse als sagittaler Schnitt und Oberflächenabbildung

III.4 Klinische Daten

Im Hinblick auf das primäre Untersuchungsziel können auch die klinischen Tests keine prognostische Aussagekraft aufweisen. Die beiden LKS-Subgruppen zeigen sowohl im Mini-Mental-Status-Test (MMST) (einseitiger t-Test, ungepaart; $p < 0,426$) als auch im Clinical Dementia Rating Sum of Boxes (CDR-SOB) (einseitiger t-Test, ungepaart; $p < 0,466$) keine signifikanten Gruppenunterschiede.

Allerdings zeigen sich in den Mittelwerten der Resultate des MMST und der CDR-SOB sowohl zum ersten (einseitiger t-Test, ungepaart; MMST: $p < 0,0005$; CDR-SOB: $p < 0,003$) als auch zum zweiten Untersuchungszeitpunkt (einseitiger t-Test, ungepaart; MMST: $p < 0,0003$; CDR-SOB: $p < 0,006$) signifikante Gruppenunterschiede zwischen der Gruppe der gesunden Probanden und der Gruppe der LKS-Patienten, jeweils mit Beeinträchtigungen bei den LKS-Patienten.

Im Longitudinalverlauf zeigen sich konstante Ergebnisse der Gruppe der gesunden Probanden. Die Gruppe der LKS-Patienten zeigt im Längsschnitt zum Untersuchungszeitpunkt 2 Beeinträchtigungen (einseitiger t-Test, gepaart; MMST: $p < 0,014$; CDR-SOB: $p < 0,011$).

Der Längsschnittvergleich fällt bei den LKS-Subgruppen unterschiedlich aus. Während die LKS-stabile Subgruppe keine signifikanten Veränderungen zwischen den Untersuchungszeitpunkten zeigt (einseitiger t-Test, gepaart; MMST: $p < 0,368$; CDR-SOB: $p < 0,219$), ist der Vergleich zwischen den Terminen für die Gruppe der LKS-progredienten Patienten jeweils signifikant (einseitiger t-Test, gepaart; MMST: $p < 0,007$; CDR-SOB: $p < 0,011$).

Ein Gruppenunterschied stellt sich auch in der Länge der Wortlisten dar. So zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen der Gruppe der gesunden Probanden und der Gruppe der LKS-Patienten insgesamt (einseitiger t-Test, ungepaart; $p < 0,0012$), allerdings nicht zwischen den beiden LKS-Subgruppen (einseitiger t-Test, ungepaart; $p < 0,23$).

Die Erfolgsrate im Erinnerungstest – jeweils in Relation gesetzt zur Wortlistenlänge – zeigt ebenfalls Gruppenunterschiede. Die Gruppe der gesunden Probanden und die LKS-Patientengruppe unterscheiden sich zu beiden Untersuchungszeitpunkten in den Mittelwerten. Während sich zum ersten Untersuchungszeitpunkt (einseitiger t-Test, ungepaart; $p < 0,052$) dieser Unterschied noch nicht als signifikant darstellt, ist das Kriterium der Signifikanz zum zweiten Untersuchungszeitpunkt (einseitiger t-Test, ungepaart; $p < 0,032$) erfüllt. Beim Vergleich der durchschnittlichen Erfolgsrate der Gruppe der LKS-stabilen Patienten im

Vergleich zur Gruppe der LKS-progredienten Patienten zeigen sich ebenfalls unterschiedliche Mittelwerte, allerdings ohne statistische Signifikanz zum ersten (einseitiger t-Test, ungepaart; $p < 0,32$) und zweiten Untersuchungszeitpunkt (einseitiger t-Test, ungepaart; $p < 0,057$).

Bei der Analyse der Fehlerquoten im Rechenteil der Studie bleiben signifikante Unterscheidungsmerkmale aus. Es zeigt sich kein statistisch relevanter Gruppenunterschied zwischen LKS-Patienten und gesunden Probanden, weder zum ersten (einseitiger t-Test, ungepaart; $p < 0,408$) noch zum zweiten Untersuchungszeitpunkt (einseitiger t-Test, ungepaart; $p < 0,067$). Auch die LKS-Subgruppen zeigen in den Mittelwerten der Fehlerquote beim Rechnen weder zum ersten (einseitiger t-Test, ungepaart; $p < 0,344$) noch zum zweiten Untersuchungszeitpunkt (einseitiger t-Test, ungepaart; $p < 0,127$) signifikante Gruppenunterschiede.

IV Diskussion

Das primäre Untersuchungsziel der vorliegenden Arbeit war die prognostische Aussagekraft von fMRT-Untersuchungen für Patienten im Stadium der LKS. Zur Untersuchung der Prognostik wurde die LKS-Patientengruppe in eine klinisch stabile und eine klinisch progrediente Subgruppe unterteilt. Der Vergleich dieser Subgruppen war im Hinblick auf die Frage nach prognostischen Markern von besonderem Interesse. Wie im Ergebnisteil dargestellt und im Folgenden diskutiert, konnte als Hauptbefund kein Aktivierungsunterschied zwischen den Subgruppen und somit keine prognostische Aussagekraft der fMRT-Untersuchungen bei Gedächtnisaufgaben festgestellt werden.

In einem weiteren Gruppenvergleich wurden LKS-Patienten mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen, um Aktivierungsunterschiede zu untersuchen. In diesem Vergleich konnten Differenzierungsmerkmale gezeigt werden. Diese stellen sich dar als Aktivierungsunterschiede in einer linksparietalen Region während der Untersuchungsbedingung des verzögerten Abrufs.

In der Verlaufsuntersuchung zeigte die Gruppe der LKS-progredienten Patienten stärkere Aktivierungsverluste als die Gruppen der LKS-stabilen Patienten und der gesunden Probanden. Auch die LKS-Gesamtgruppe verzeichnete im Verlauf größere Aktivierungsverluste als die gesunde Kontrollgruppe. Ähnliche Regionen waren in den Korrelationsanalysen der fMRT-Aktivierung mit der klinischen CDR-SOB betroffen.

Die Analysen mittels voxelbasierter Morphometrie (VBM) erbrachten großflächige Dichteminderungen der grauen Substanz bei der LKS-Patientengruppe im Vergleich zur gesunden Probandengruppe. Besonders betroffen von den Gruppenunterschieden waren hippokampale und parahippokampale Areale. Die Dichteminderungen zeigten keinen speziellen Fokus in den Regionen der funktionellen Aktivierungsunterschiede. Somit wird die Hypothese, dass die in den fMRT-Untersuchungen beobachteten Aktivierungsunterschiede primär durch strukturelle Veränderungen verursacht werden, als unwahrscheinlich erachtet.

Im Folgenden werden die Ergebnisse – gegliedert nach Methode und Untersuchungsbedingungen – besprochen und mit den Ergebnissen anderer Arbeiten verglichen.

IV.1 Funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRT)

IV.1.1 Untersuchungsbedingung 4 (Verzögerter Abruf)

Die Vergleichsanalysen der LKS-Subgruppen erbringen keine statistisch validen Differenzierungsmerkmale. Auch der Vergleich zwischen LKS-progredienten und LKS-stabilen Patienten zum Untersuchungszeitpunkt 2 bleibt ohne statistisch signifikante Ergebnisse. Somit kann kein prognostisches Aktivierungsmuster beschrieben werden, das Hinweise auf den Verlauf bei LKS-Patienten gibt. Aus den fMRT-Analysen des verzögerten Abrufs, die wie einleitend dargelegt im Fokus des Interesses standen, wird weiterhin geschlossen, dass sich die Aktivierungsmuster von LKS-Patienten und gesunden Probanden unterschiedlich darstellen. Dieser Aktivierungsunterschied, in einer inferior-parietalen Region lokalisiert, wird als Differenzierungsmerkmal interpretiert, das Patienten im Stadium der LKS auf Gruppenebene von gesunden Probanden unterscheidet. Die Ausweitung des Befundes auf eine eventuelle Aussagekraft hinsichtlich des Verlaufes, entsprechend der primären Fragestellung dieser Arbeit, gelingt allerdings nicht. Die parietale Markerregion kann nur für die Detektion einer LKS-Gruppe, nicht aber zur Beurteilung von Schweregrad oder Verlauf herangezogen werden.

Die Suche nach einer möglicherweise kompensatorisch gesteigerten fMRT-Aktivierung der Patientengruppe im Vergleich zur Gruppe der gesunden Probanden erbringt keine statistisch signifikanten Differenzierungsmerkmale. Somit kann keine Mehraktivierung der LKS-Patientengruppe, z.B. im Sinne einer Kompensation durch Überaktivierung oder einer mangelhaften Unterdrückung funktionsunabhängiger Aktivierungen, festgestellt werden.

Korrelationsanalysen der fMRT-Aktivierung mit den Ergebnissen der klinischen Tests (CDR-SOB und MMST) ergeben im Falle der CDR-SOB signifikante Resultate, die sich räumlich ebenfalls auf die linksparietale Region fokussieren. Die parietale Aktivierung ist dabei invers mit dem Ergebnis des CDR-SOB korreliert: je höher (und damit pathologischer) das Ergebnis des CDR-SOB, desto geringer die Aktivierung. Die linksparietale Markerregion ermöglicht also nicht nur die Gruppenunterscheidung, sie zeigt auch Assoziationen mit den individuellen Werten des CDR-SOB. Allerdings ist hier zu beachten, dass die Ergebnisse des CDR ein Kriterium bei der Gruppeneinteilung waren.

Die Longitudinalanalysen ergeben, dass sich bei den gesunden Probanden keine Veränderungen der Aktivierung, erklärbar beispielsweise durch Habituationseffekte, einstellen. Das Aktivierungsmuster von LKS-Patienten verändert sich innerhalb eines Jahres

hingegen entscheidend und weist gegenüber jenem gesunder Probanden zunehmend Minderaktivierungen auf. Diese Progredienz zeigt sich sowohl in einem Längsschnittkontrast der Patientengruppe als auch im Vergleich der beiden Querschnittsanalysen im Zeitverlauf.

Bei weiterer Analyse der Longitudinal-Ergebnisse erweist sich die LKS-progrediente Subgruppe als Verursacher dieser Entwicklung: Für die LKS-progrediente Subgruppe lassen sich in weiten Teilen des Kortex' Einschränkungen der Aktivierungsmuster im Zeitverlauf feststellen. Bei der LKS-stabilen Subgruppe sind diese nicht zu finden. Ein statistischer Gruppenunterschied zwischen den Aktivierungsmustern der beiden LKS-Subgruppen kann jedoch nicht gefunden werden (siehe oben).

Die hier beschriebene inferior-parietale Region als Lokalisation der gruppenunterscheidenden Aktivierungsmuster konnte in einer ähnlichen Arbeit bereits gezeigt werden: Während einer semantischen Kategorisierungsaufgabe wurden in einer fMRT-Vergleichsuntersuchung die Aktivierungsmuster von Trägern des Apolipoprotein E- ϵ 4-Gens und einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. Dabei präsentierten die homo- und heterozygoten Genträger eine signifikant niedrigere Aktivierung im linken inferioren Parietallappen sowie im anterioren Cingulum bilateral (Lind et al., 2006a). Dieselbe Arbeitsgruppe untersuchte in einer Longitudinalstudie bei einer Gruppe von Apolipoprotein E- ϵ 4-Genträgern den klinischen Verlauf. Im Ergebnis wurde ein Zusammenhang zwischen einer Minderaktivierung im linksparietalen Kortex und einer Verschlechterung des episodischen Gedächtnisses im klinischen Verlauf hergestellt (Lind et al., 2006b). Damit wird die linksparietale Markerregion nicht nur, wie in vorliegender Arbeit bestätigt, als Differenzierungsmerkmal zwischen einer Alzheimer-Risikogruppe und einer Kontrollgruppe eingeordnet, es wird ihr auch eine prognostische Aussagekraft über den klinischen Verlauf zugeschrieben. Der Nachweis eines solchen Zusammenhangs ist in der vorliegenden Arbeit nicht gelungen.

Nuklearmedizinische Arbeiten konnten bereits häufiger über parietale Aktivierungsmuster mit prognostischer Aussagekraft berichten. Einige FDG-PET-Studien zeigen dabei ebenfalls Hinweise auf eine Korrelation zwischen Gedächtnisleistung und Minderaktivierung von parietalen Hirnregionen. Eine Querschnittstudie beobachtet bei LKS-Erkrankten einen Zusammenhang zwischen einem Defizit bei der Bewältigung verzögerter Abrufaufgaben und einem Hypometabolismus im linken superioren Parietallappen (Nishi et al., 2008). Bei Trägern des Apolipoprotein-E- ϵ 4-Gens konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen bilateralem Hypometabolismus im inferioren parietalen Kortex und einer späteren Konversion zur Alzheimer Demenz beobachtet werden (Mosconi et al., 2004). Ebenfalls in

einer Verlaufsbeobachtung konnte ein signifikanter Aktivierungsunterschied zwischen Patienten mit progredienter und stabiler LKS im rechten temporoparietalen Assoziationskortex gezeigt werden (Chételat et al., 2003).

Im Gegensatz zu den Ergebnissen der vorliegenden Studie lassen sich in der Literatur auch Arbeiten finden, die bei Erkrankten kompensatorisch überaktivierte Regionen beschreiben. So beschreibt eine Arbeit eine verstärkte Aktivierung in linken Frontal- Temporal- und Parietalregionen bei Apolipoprotein E- ϵ 4-Trägern im Vergleich zu Apolipoprotein E- ϵ 3-Trägern, die mit abnehmendem Erfolg in Erinnerungstests assoziiert ist (Bookheimer et al., 2000). Ähnliche Ergebnisse bringt eine Arbeit, die für LKS-Patienten bei semantischen Gedächtnisaufgaben kompensatorische Mehraktivierung in mehreren Hirnregionen, u.a. im medialen Temporallappen beschreibt (Woodard et al., 2009).

Die Diskussion zeigt eine häufig beschriebene Beteiligung des Parietallappens bei gedächtnisassoziierten Aktivierungsmustern. Im Folgenden soll die Plausibilität der Beteiligung (links-) parietaler Hirnregionen im Zusammenhang mit Gedächtnisaufgaben geprüft werden.

Beim Versuch, parietale Aktivierung mit Gedächtnisinhalten in Verbindung zu bringen, um die gezeigten Resultate erklären zu können, zeigt sich, dass Abrufaufgaben des deklarativen Gedächtnisses vor allem im Hippokampus und im assoziierten medialen Temporallappen (Squire, 1992) (Eichenbaum et al., 1992) beschrieben werden. Es konnte gezeigt werden, dass semantisches Gedächtnis bei entsprechenden Läsionen beeinträchtigt ist (Bayley et al., 2008). Neuere Arbeiten zeigen aber, dass auch der parietale Kortex eine Rolle für Abrufprozesse des deklarativen Gedächtnisses spielt (Wagner et al., 2005) (Naghavi und Nyberg, 2005). Aus einer Meta-Analyse zur Beteiligung unterschiedlicher Lokalisationen innerhalb des Parietallappens bei Abrufaufgaben wurde geschlossen, dass Aktivität in superior-parietalen Regionen eher mit der Relevanz einer Aufgabe, die erfolgreiche Bewältigung dieser eher mit Aktivität im inferioren Teil des Parietallappens verbunden ist und der letztere daher Teil eines gedächtnisassoziierten Netzwerkes sein könnte (Vilberg und Rugg, 2008).

Auch die Linkslateralisierung der parietalen Aktivierung wurde bereits beschrieben. Eine Studie findet Hinweise auf eine links-parietale Aktivierung in Relation zum Erfolg bei der Bewältigung von Gedächtnisaufgaben (Konishi et al., 2000). Eine weitere Studie zeigt – bei Untersuchung einer anderen Pathologie – in den gesunden Kontrollen eine Linkslateralisierung bei semantischen, sprachassoziierten Gedächtnisaufgaben (Köylü et al.,

2006). Aktuelle Ergebnisse assoziieren die Linkslateralisierung der parietalen Aktivierung weniger mit der Sprachdominanz der linken Hemisphäre, als eher mit einer Linkslateralisierung deklarativer Gedächtnisprozesse (Guerin und Miller, 2009).

Die Diskussion der fMRT-Untersuchungen soll abgeschlossen werden durch die Frage nach Erklärungen für ein Nachlassen der Aktivierung im links-parietalen Kortex bei LKS-Patienten. Hier ist die Hypothese naheliegend, dass hauptsächlich ein vermindertes Hirnvolumen zu einer Minderaktivierung geführt hat. Eine Studie legt diesen Schluss nahe, indem sie zeigt, dass die Volumina des inferioren parietalen Lobulus' zusammen mit dem enthorinalen Kortex und dem mittleren Gyrus des Temporallappens gute Prädiktoren für eine spätere Progression von LKS-Patienten zur Alzheimer-Demenz sind (Desikan et al., 2009). Ebenso konnte bereits gezeigt werden, dass bei zur Alzheimer-Demenz konvertierten LKS-Patienten – im Vergleich zu stabilen LKS-Patienten – unter anderem der linke infero-parietale Kortex atrophisch betroffen ist (Karas et al., 2008). Weitere Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass sich gesunde Kontrollen von LKS-Erkrankten nur in einigen fokalen Punkten unterscheiden, während im Stadium der AD ein gesamtkortikales Defizit mit einer Linksbetonung zu beobachten ist (Singh et al., 2006). Bisherige Studien waren bei LKS-Patienten von Atrophie in Hippokampusregionen ausgegangen und hatten keine parietalen Befunde beschrieben (Apostolova et al., 2006).

Im volumetrischen Untersuchungsteil der vorliegenden Arbeit findet sich bei den LKS-Patienten eine eingeschränkte Dichte der grauen Substanz in parietalen Regionen. Von diesem Befund ausgehend könnte die Hypothese aufgestellt werden, dass sich funktionelle Aktivierungsdifferenzen rein durch strukturelle Gruppenunterschiede erklären lassen. Dies wäre für die Interpretation der Gruppenunterschiede von entscheidender Bedeutung: kortikale Aktivierungsmuster wären nicht durch die, der Krankheit zugrunde liegende Pathologie verändert, sondern durch strukturelle Defizite geprägt. Die Hypothese der strukturell verursachten Aktivierungseinschränkungen wird jedoch durch folgende Befunde unwahrscheinlich: Es liegen gleichzeitig volumetrische Dichteminderungen in zahlreichen anderen Hirnregionen vor, die wiederum in den fMRT-Vergleichsanalysen nicht durch Minderaktivierung imponieren. Außerdem ist der funktionelle Gruppenunterschied im Zeitverlauf zunehmend, während der strukturelle Gruppenunterschied eher rückläufig ist. Daher wird im Folgenden davon ausgegangen, dass das funktionelle Defizit nicht (nur) auf atrophische Prozesse zurückzuführen ist, sondern durch krankheitsspezifische Prozesse verursacht wird, deren Natur an dieser Stelle nur vermutet werden kann.

Ein weiterer möglicher Erklärungsansatz für den Aktivierungsverlust der Gruppe der LKS-Patienten im Vergleich zum Probandenkollektiv sind gestörte Netzwerke der Gedächtnisprozessierung. Dies ist das Argument einer Studie, die bei LKS-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine eingeschränkte funktionelle Konnektivität in gedächtnisassoziierten, vom Hippokampus ausgehenden Netzwerken in parietalem, temporalem und präfrontalem Kortex sowie im Cerebellum beobachtete (Bai et al., 2008). Diese Resultate konnten mit der hier verwendeten Methodik nicht überprüft werden.

IV.1.2 Untersuchungsbedingung 2 (Unmittelbarer Abruf)

Auch in der Untersuchungsbedingung 2 (Unmittelbarer Abruf) zeigen sich zwischen den beiden LKS-Subgruppen keine Gruppenunterschiede und damit keine prognostischen Marker.

Beim Vergleich der Gruppen der LKS-Patienten und gesunden Probanden wird festgestellt, dass diese auch in der Untersuchungsbedingung des direkten Abruf (Untersuchungsbedingung 2) unterschiedliche Aktivierungsmuster präsentieren, ähnlich markante Gruppenunterschiede wie in Untersuchungsbedingung 4 (Verzögerter Abruf) jedoch nicht zu finden sind. Es liegt folglich eine geringere Trennschärfe dieser Untersuchungsbedingung zur Unterscheidung zwischen LKS-Patienten und gesunden Probanden vor.

Es konnte schon mehrfach gezeigt werden, dass unmittelbarer und verzögerter Abruf mit unterschiedlichen Hirnstrukturen zu assoziieren sind. Eine Studie, die an Alzheimer-Patienten mit struktureller MRT-Analyse die Volumina von Hippokampus und Gesamthirn untersuchte und mit der Gedächtnisleistung dieser Patienten in unmittelbarem und verzögertem Abruf in Verbindung brachte, konnte zeigen, dass sich die Erfolgsquote beim verzögerten Abruf eher durch das Volumen des Hippokampus', beim direkten Abruf eher durch das Volumen des Gesamthirns vorhersagen lässt (Kramer et al., 2004). Der Zusammenhang zwischen Volumen des Hippokampus' und parahippokampalen Kortex' und dem verzögerten, nicht aber dem direkten Abruf war bereits zuvor beschrieben worden (Köhler et al., 1998). Eine weitere Studie zeigt in nicht-dementen Probanden Korrelationen zwischen der Leistung im unmittelbaren Abruf und dem Volumen des entorhinalen Kortex', während der verzögerte Abruf mit dem Volumen des Hippokampus' korreliert (Rosen et al., 2003). In vorliegender Arbeit können derartige Aktivierungs-Unterschiede der Hippokampus-Region während der Untersuchungsbedingung des direkten Abrufs nicht bestätigt werden.

IV.1.3 Untersuchungsbedingung 1 (Lernbedingung)

Auch in der Lernbedingung kann keine statistisch signifikante Subgruppenunterscheidung und damit keine prognostische Aussagekraft beschrieben werden.

Die Analysen zeigen hingegen unterschiedliche Aktivierungsmuster zwischen den Gruppen der LKS-Patienten und gesunden Probanden (Kontrollen). Ein statistischer Gruppenunterschied lässt sich jedoch nur zum Untersuchungszeitpunkt 2 feststellen. Dieser lässt auf eine Minderaktivierung der LKS-Patienten im Vergleich zur Gruppe der gesunden Probanden schließen, die sich primär linkshemisphärisch erstreckt und temporal möglicherweise einen Fokus hat.

Im Blickpunkt vieler Arbeiten zur Hirnaktivität bei Enkodierungsaufgaben steht der mediale Temporallappen. Die Breite der Ergebnisse reicht von Minderaktivierung bei LKS-Erkrankten (Machulda et al., 2003) bis hin zu wohl am ehesten kompensatorisch interpretierbaren Aktivitätssteigerungen: Im Vergleich von LKS-Patienten zu gesunden Kontrollen wird eine zunehmende Aktivierung bei Enkodierungsaufgaben im posterioren Hippokampus und in parahippokampalen Regionen beschrieben (Hämäläinen et al., 2007). Möglicherweise ist die gesteigerte Aktivierung im Hippokampus eine temporäre Erscheinung während des Stadiums der LKS, da gezeigt werden konnte, dass LKS-Patienten gegenüber gesunden Kontrollen eine Mehraktivierung, Alzheimer-Patienten hingegen eine Minderaktivierung aufweisen (Dickerson et al., 2005). Eine weitere Studie zeigt eine kontinuierlich abnehmende Aktivität im medialen Temporallappen vom gesunden Alterskollektiv über LKS-Erkrankte bis hin zu Alzheimer-Patienten. Allerdings wird umgekehrt eine mit klinischem Schweregrad zunehmende Aktivität in Regionen des posteromedialen Kortex' (Precuneus, posteriorer cingulärer Gyrus) beschrieben (Petrella et al., 2007). Die Autoren interpretieren dies als abnehmende Fähigkeit des Erkrankten zur Deaktivierung bestimmter Areale bei Gedächtnisaufgaben.

Im Sinne einer krankheitsbedingten Aktivierungseinschränkung argumentierend, identifiziert eine weitere Arbeit zunächst an einem gesunden Kollektiv das posteriore Cingulum als funktionell auffällige Struktur bei Enkodierungsaufgaben und zeigt dort dann eine Aktivierungseinschränkung bei LKS-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen (Johnson et al., 2006).

In den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit zeigen sich bei LKS-Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden ebenfalls Hinweise auf Einschränkungen im Aktivierungsmuster, diese sind am ehesten linkstemporal zu finden. Mehraktivierung der Gruppe der LKS-Patienten,

etwa im Sinne der in der Literatur hypothetisierten Kompensationsmechanismen oder mangelnder Unterdrückung nicht benötigter Netzwerke kann nicht festgestellt werden.

IV.1.4 Untersuchungsbedingung 3 (Rechenbedingung)

Wie in den gedächtnisassoziierten Untersuchungsbedingungen lassen sich auch mit der Untersuchungsbedingung 3, die als eine Kontrollbedingung ins Untersuchungsdesign aufgenommen wurde, keine prognostischen Anhaltspunkte zur Subgruppenunterscheidung finden.

Visuell erkennbar, jedoch ohne statistische Signifikanz, aktiviert die Gruppe der gesunden Probanden zum ersten Untersuchungszeitpunkt und auch ein Jahr später in der Parietal- und Temporalregion deutlich anders als bei gedächtnisassoziierten Aufgaben. Die Patientengruppe zeigt diese veränderten Muster nicht.

Das abweichende Aktivierungsmuster lässt auf Unterschiede in den funktionellen Abläufen zwischen Gedächtnis- und Rechenaufgaben schließen. Die Erklärung kann allerdings ebenso im veränderten Versuchsaufbau liegen: In der Rechenbedingung bekamen die Untersuchungsteilnehmer die Aufgaben nicht auditiv sondern visuell präsentiert und benötigten zur Antwort die Hände. Dies könnte die vorhandene Aktivierung im primären Motorkortex erklären. Eine weitere Erklärung ist die Möglichkeit einer durch Artefakte verfälschten Messung der Gruppe der gesunden Probanden zum Untersuchungszeitpunkt 1, die dann zum Untersuchungszeitpunkt 2 korrigiert wurde. Sollten jedoch diese Erklärungsmodelle nicht gelten, so liegt offensichtlich ein abweichendes Aktivierungsmuster vor. Da die Patienten im visuellen Eindruck keine unterschiedlichen Aktivierungsmuster in Rechen- und Erinnerungsaufgaben präsentieren, wird die Bewältigung der Rechenaufgaben von den Patienten möglicherweise in abweichender Weise durchgeführt, entweder im Sinne einer mangelnden Fähigkeit zur Unterdrückung nicht benötigter Netzwerke oder im Sinne einer benötigten Kompensation durch Überaktivierung.

In einer fMRT-Untersuchung der kortikalen Aktivierungsmuster bei arithmetischen Rechenaufgaben konnte bei unterschiedlichen Rechenvorgängen (Addition, Subtraktion, Multiplikation und Division) bilateral im mittleren und superioren Frontallappen sowie im rechten Precuneus Aktivierung gezeigt werden (Fehr et al., 2007). Eine weitere fMRT-Studie zeigt bei arithmetischen Aufgaben Aktivierungsmuster in präfrontalem und parietalem Kortex sowie bilateral im Gyrus angularis (Menon et al., 2000). In einer PET-Studie konnten bei einfachen Rechenaufgaben Aktivierungen im parietalen und frontalen Kortex gezeigt werden, bei geübteren Rechnern in besser ausgeprägten Netzwerken bilateral, bei wenig

geübten Personen nur linksseitig (Wu et al., 2009). Diese Ergebnisse lassen sich in den Resultaten der vorliegenden Arbeit nur in den Frontalregionen des Kortex' wiederfinden, parietal sind keine statistisch signifikanten Aktivierungen festzustellen.

IV.2 Voxel-basierte Morphometrie (VBM)

Im VBM-Gruppenvergleich sind zum ersten Untersuchungszeitpunkt Dichteunterschiede der grauen Substanz bilateral in allen vier Hirnlappen statistisch signifikant darstellbar, jeweils mit höheren Dichtewerten bei der Gruppe der gesunden Probanden. Der linksparietale Kortex – im Untersuchungsteil der fMRT als gruppenunterscheidende Region definiert – ist von diesen Dichteunterschieden ebenfalls betroffen.

Die Hypothese, dass die fMRT-Ergebnisse des ersten Untersuchungszeitpunktes auf ein rein strukturelles Defizit zurück zu führen sind, liegt nahe. Gegen diese Annahme spricht zum einen, dass von dem strukturellen Gruppenunterschied, neben zahlreichen weiteren Hirnregionen, auch die rechte Parietalregion in fast identischer Weise betroffen ist. Diese zeigt in den fMRT-Analysen der Untersuchungsbedingung 4 (Verzögerter Abruf) zum ersten Untersuchungszeitpunkt jedoch keine Gruppenunterschiede. Zum anderen spricht der im Verlauf zunehmende Gruppenunterschied in den funktionellen Analysen – bei abnehmenden Gruppenunterschieden in den volumetrischen Analysen – gegen einen Zusammenhang zwischen struktureller Dichte und funktioneller Aktivierung. Es wird in vorliegender Arbeit daher weiter davon ausgegangen, dass die beschriebene linksparietale Minderaktivierung der LKS-Patientengruppe in Untersuchungsbedingung 4 durch LKS-immanente Pathophysiologie und nicht (primär) durch strukturelle Faktoren verursacht wird.

Aus den VBM-Ergebnissen wird weiterhin geschlossen, dass es zwischen den beiden Untersuchungsgruppen einen Dichteunterschied im Hippokampus-Bereich gibt, der im Intervall der beiden Untersuchungszeitpunkte die Seite wechselt. Diese Beobachtung könnte mit einer tatsächlich asymmetrisch verlaufenden Pathologie zu erklären sein, denkbar wäre auch ein bilateraler Befall, der aufgrund statistischer Signifikanzschwellen und möglicher Messungenauigkeiten auf unterschiedlichen Seiten vorgefunden wird.

Im Vergleich zur Kontrollgruppe kann in der Längsschnittuntersuchung außerdem ein gesteigerter Dichteverlust der LKS-Patienten in einer parahippokampalen Region links gefunden werden.

Eine große Studie kann zeigen, dass sich das Hippokampus-Volumen im Verlauf entsprechend des zugrunde liegenden, klinischen Stadiums verändert (Morra et al., 2009). Gesunde Probanden zeigen nur minimalen Volumenverlust, LKS-Patienten wesentlich stärkeren, während der stärkste Verlust bei Alzheimer-Erkrankten zu messen ist. Bei den im 1-Jahres-Verlauf progredienten LKS-Patienten zeigen sich schon zum Starttermin größere

Atrophieraten. Auch in der genannten Untersuchung wird eine Asymmetrie in der Lateralisierung der Hippokampus-Atrophie festgestellt. Es wird ein linkshemisphärischer Beginn der Atrophie vermutet, der sich dann rechtsseitig fortsetzt.

Mit einem automatisierten Verfahren zur Messung des Volumens des medialen Temporallappens konnten ebenfalls Korrelationen zwischen Morphometrie und klinischem Verlauf über ein sechsmonatiges Intervall gezeigt werden (Kovacevic et al., 2009). Eine weitere Arbeit berichtet eine Korrelation der Atrophie in hippokampalen und parahippokampalen Regionen zum Erfolg bei episodischen Enkodierungsaufgaben bei LKS- und AD-Patienten (Leube et al., 2008). Ebenfalls mit struktureller MRT wird gezeigt, dass es einen Zusammenhang zwischen klinischem Stadium und Atrophierate des Hippokampus' und weiterer Hirnregionen gibt, wenn gesunde Kontrollen, LKS- und Demenz-Patienten verglichen werden (Rami et al., 2009). Eine ähnliche Abfolge beschreibt eine Studie, die gesunde Kontrollen mit stabilen und progredienten LKS-Patienten im Verlauf vergleicht und eine Korrelation zwischen Krankheitsstadium und Atrophierate im Hippokampus zeigt (Wang et al., 2009). Die Ergebnisse einer weiteren Studie zeigen in der Atrophierate des medialen Temporallappens erstens ein Unterscheidungsmerkmal zwischen gesunden Kontrollen und Patienten mit amnestischen und nicht-amnestischen LKS-Formen sowie einer Alzheimer-Demenz. Zweitens kann die Atrophierate erfolgreich zur Prognostik der Progression von Gesunden zu einer LKS sowie von LKS-Erkrankten zu einer Alzheimer-Demenz verwendet werden (Duara et al., 2008). Ähnlich zeigt eine Längsschnittstudie zum Eingangstermin unterschiedliche Dichten der grauen Substanz zwischen LKS-stabilen und LKS-progredienten Patienten in anteriorem Hippokampus, Amygdala, Teilen des Temporallappens und insulärem Kortex, sowie im posterioren Cingulum und orbitofrontalem Kortex (Misra et al., 2009). Mit neueren Messverfahren kann der Hippokampus in anatomische Untereinheiten untergliedert werden. Die beste Korrelation zur klinischen Progredienz zeigt sich dabei in der Atrophie der CA1-Untereinheit (Chetelat et al., 2008).

Zusammenfassend wird aus vorliegenden VBM-Analysen geschlossen, dass das beschriebene Differenzierungsmerkmal aus dem fMRT-Teil der Arbeit (Untersuchungszeitpunkt 1, Untersuchungsbedingung 4) zu jenen Regionen gehört, die bei LKS-Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden von einem Dichteverlust betroffen sind. Da jedoch zahlreiche weitere Regionen ebenfalls von diesem Dichteverlust betroffen sind und dabei keine funktionellen Defizite zeigen, wird das funktionelle Differenzierungsmerkmal weiterhin als charakteristisch betrachtet. Zusätzlich zeigen die

funktionellen Gruppenunterschiede im Verlauf einen Progress, der in den strukturellen Analysen nicht festzustellen ist. Auch diese Beobachtung spricht gegen eine enge Korrelation zwischen strukturellen und funktionellen Ergebnissen.

In Hinblick auf die zweite Fragestellung zeigen die Befunde der Quer- und Längsschnittkontraste der VBM-Untersuchungen einen atrophischen Dichteverlust der LKS-Patienten bilateral in parahippokampalen Regionen im Vergleich zu gesunden Probanden. Der Verlauf hierbei ist möglicherweise asymmetrisch. Diese Ergebnisse bestätigen Resultate vergleichbarer Verlaufsanalysen.

IV.3 Klinische Daten

Die klinischen Testparameter MMST und CDR-SOB unterscheiden die Gruppen der LKS-Patienten und gesunden Probanden zu beiden Untersuchungszeitpunkten signifikant. Es gilt allerdings die einschränkende Prämisse, dass die beiden Tests zentrale Kriterien bei der Gruppeneinteilung zum Untersuchungszeitpunkt 1 waren.

Die Werte sind allerdings auch im Verlauf signifikant unterschiedlich. Der MMST kann zum Untersuchungszeitpunkt 2 zudem einen signifikanten Gruppenunterschied zwischen den beiden Subgruppen der LKS-Patienten darstellen. Einen signifikanten Subgruppenunterschied zum ersten Untersuchungszeitpunkt und damit eine prognostische Aussagekraft können beide klinischen Tests nicht leisten.

Weniger trennscharf zeigen sich die Resultate der vorliegenden Gedächtnistests. Die Gedächtnisleitungen wurden jeweils in Relation zu einer individuell angepassten Wortlistenlänge beurteilt. Wie einleitend dargestellt, wurde diese Wortlistenlänge in Vortests bestimmt, um den Schweregrad der Aufgabenstellung individuell möglichst konstant zu halten und die Vergleichbarkeit der individuellen Abrufleistung zu verbessern. Es zeigen sich Gruppenunterschiede in den Mittelwerten des Abruferfolgs, die statistisch nur teilweise zu belegen sind. Die Gruppen der LKS-Patienten und der gesunden Probanden unterscheiden sich nur zum Untersuchungszeitpunkt 2 signifikant in der Gedächtnisleistung. Zum Untersuchungszeitpunkt 1 zeigen die LKS-progredienten Patienten Leistungseinschränkungen, allerdings ohne statistische Signifikanz. Eine Unterscheidung der Subgruppen zum zweiten Untersuchungszeitpunkt ist nicht möglich.

Keine statistisch wirksame Aussagekraft zeigt der Vergleich der vorliegenden Fehlerquoten in den Rechentests, obgleich sich auch hier Unterschiede in den Mittelwerten zeigen.

Ähnliche Ergebnisse für die Aussagekraft von MMST und CDR-SOB konnten bereits gezeigt werden. In einer Verlaufstudie zur Hippokampus-Atrophie zeigt sich bei LKS-Patienten im Verlauf eines Jahres eine Zunahme des CDR-SOB-Wertes um rund 0,7 Punkte sowie eine Abnahme des MMST-Wertes um rund 0,7 Punkte. Bei Patienten mit einer Alzheimer-Demenz fällt der Verlaufsvergleich über ein Jahr mit rund 1,4 Punkten Erhöhung in der CDR-SOB und rund 1,9 Punkten Abnahme im MMST-Wert noch deutlicher aus (Morra et al., 2009).

Bei Patienten mit leichter LKS stellt sich in einer weiteren Studie ein Zusammenhang dar zwischen dem Eingangswert des CDR-SOB und der klinischen Progression im 5-Jahres-

Verlauf (Dickerson et al., 2007). In derselben Studie konnte gezeigt werden, dass neben dem CDR-SOB auch die verbale Gedächtnisleistung im Verlauf der LKS einen prädiktiven Wert hat. Ein Vorteil klinischer Parameter zur Verlaufsprognostik konnte im Vergleich zu Volumenmessungen des Hippokampus' und anderer Hirnregionen ebenfalls bereits gezeigt werden (Fleisher et al., 2008).

Einen Hinweis auf eine prognostische Aussagekraft von Gedächtnistests bei LKS-Patienten zeigt eine Studie, die den Einfluss von vaskulären Hirnerkrankungen auf die Progressionsrate von LKS-Patienten untersucht und zu dem Ergebnis kommt, dass die Eingangsleistung im Gedächtnistest ein besserer Prädiktor der Progression ist als der cerebrovaskuläre Status (DeCarli et al., 2004).

Zur Beurteilung der Rechenleistung als validem Untersuchungskriterium sind nur wenige Resultate zu finden. Eine Arbeit zeigt Rechenleistungsunterschiede zwischen LKS-Patienten und gesunden, altersadaptierten Probanden, allerdings nur bei indirekten, mehrschrittigen Rechenaufgaben (Zamarian et al., 2007). In einer weiteren Studie, die nach neuropsychologischen Defiziten von LKS-Patienten im Vergleich zu Altergenossen fragt, finden sich nur bei 24 Prozent der LKS-Patienten Defizite im Bereich Rechnen (Ribeiro et al., 2006).

Aus diesem Untersuchungsteil wird geschlossen, dass sich die klinischen Tests des MMST und des CDR-SOB unter den verwendeten klinischen Methoden am ehesten eignen, ein Kollektiv gesunder Probanden von LKS-Patienten zu unterscheiden, unter der einschränkenden Prämisse, dass in vorliegender Studie der klinische Test des CDR auch als Kriterium für die Einteilung der Gruppen zum ersten Untersuchungszeitpunkt herangezogen wurde. Die in anderen Studien dargelegte prognostische Aussagekraft der klinischen Tests kann nicht bestätigt werden.

IV.4 Stärken und Grenzen der Arbeit

IV.4.1 Stärken der Arbeit

- Die Arbeit basiert auf einer Längsschnittuntersuchung. Diese ermöglicht eine Beobachtung des Verlaufs. Ein besonderer Vorteil gegenüber anderen Studien ist dabei die Zweituntersuchung mit fMRT, da sie auch Längsschnittuntersuchungen der Aktivierungsmuster erlaubt.
- Im Rahmen der Aktivierungsaufgabe wurden die zum Abruf notwendigen Wortlistenlängen individuell angepasst. Durch Anpassung an das Leistungsvermögen der Probanden und LKS-Patienten wurde der individuelle Schwierigkeitsgrad vergleichbar gestaltet und somit eine höhere Wertigkeit der zahlreichen Gruppenvergleiche erzielt.
- Durch die Kombination der Untersuchungsmethoden von funktioneller und struktureller MRT kann eine Hirnatrophie als mögliche Erklärung des funktionellen Untersuchungsergebnisses untersucht werden.
- Die große Anzahl der zweifach untersuchten Probanden ermöglicht eine statistisch noch wirksame Unterteilung der LKS-Patientengruppe in eine stabile und eine progrediente Subgruppe.
- Das fest definierte Zeitintervall von zwölf Monaten zwischen den beiden Untersuchungsterminen wurde durchgehend eingehalten. Damit wird ausgeschlossen, dass Progredienz oder Stabilität der Symptomatik auf unterschiedliche Zeitintervalle zurückzuführen sind.
- Zwischen den Untersuchungsgruppen existiert eine gute Altersadaption, altersbedingt konfundierende Faktoren wurden somit begrenzt.

IV.4.2 Grenzen der Arbeit

- Vor dem Gesamtverlauf des LKS-Syndroms ist ein Verlaufszeitraum von einem Jahr für eine Longitudinalstudie ein begrenzter Zeitrahmen. Durch den engen Untersuchungszeitraum ist nicht auszuschließen, dass unterscheidende Pathologien noch nicht ausreichend divergierten um mit den verwendeten Methoden gemessen zu werden. Der Zeitraum wurde dennoch so gewählt, um die Progredienz einer zu großen Patientengruppe zu verhindern. Hierdurch wäre ein Subgruppenvergleich

unmöglich geworden. Ferner sollte durch die Wahl des Untersuchungszeitraums eine zu große Ausfallquote unter den Untersuchungsteilnehmern verhindert werden.

- Die freiwillige Teilnahme sowie die benötigte hohe Compliance der Probanden führte zum Ausfall einiger Probanden und limitierte die Teilnehmerzahl. Die begrenzte Gruppengröße hat das Auftreten weiterer statistisch signifikanter Aktivierungsunterschiede möglicherweise verhindert. Insbesondere der Subgruppenvergleich ist hiervon betroffen.
- Ebenfalls als limitierender Faktor ist die Geschlechterverteilung in den beiden Untersuchungsgruppen zu werten. So wird die LKS-Patientengruppe vorwiegend von männlichen Teilnehmern gebildet, während die Gruppe der gesunden Probanden hauptsächlich weiblich besetzt ist. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass aufgedeckte Gruppenunterschiede durch geschlechtsgebundene Faktoren beeinflusst wurden.

V Fazit

V.1 Zusammenfassung

Die LKS (Leichte kognitive Störung) ist ein Syndrom mit heterogenem Verlauf. Eine Progression zu einer dementiellen Erkrankung ist häufig. Unklar bleibt initial jedoch meist, in welchen Fällen eine Progression zu erwarten ist. Im Hinblick auf mögliche zukünftige Therapieverfahren gilt es daher nach Verfahren zu forschen, die möglichst nicht-invasiv und breit verfügbar eine zuverlässige Prognose ermöglichen.

In vorliegender Arbeit wurden mit verschiedenen Methoden Gruppenvergleiche durchgeführt zwischen LKS-Patientengruppen mit unterschiedlichen klinischen Verläufen sowie zwischen Kollektiven gesunder und LKS-erkrankter Probanden. Der methodische Fokus der Untersuchungen lag dabei auf der funktionellen Magnetresonanztomografie (fMRT).

Primäre Zielsetzung der Untersuchung war die Identifikation von Aktivierungsmerkmalen, die im Hinblick auf den Krankheitsverlauf der LKS-Patienten prognostische Aussagekraft beweisen. Dazu wurden analog des klinischen Verlaufs LKS-Subgruppen gebildet und auf Gruppenniveau verglichen.

Als Erweiterung der Untersuchungen sollte außerdem festgestellt werden, ob sich mit Hilfe der fMRT und weiterer Methoden LKS-Patienten auf Gruppenebene grundsätzlich von gesunden Altersgenossen unterscheiden lassen. Daher wurden Vergleichsuntersuchungen mit einer gesunden Kontrollgruppe durchgeführt.

In Korrelationsanalysen wurde versucht – unabhängig von den dichotomen Gruppeneinteilungen – einen Zusammenhang herzustellen zwischen fMRT-Aktivierung und den Ergebnissen der klinischen Tests.

Als zweites Untersuchungsziel wurde die Verlaufsbeobachtung definiert. Hierzu wurden Längsschnittanalysen und -vergleiche der untersuchten Gruppen durchgeführt.

Mit der Methode der VBM wurden weitere Gruppenuntersuchungen analysiert. Hierbei war die Zielsetzung erstens, funktionelle Gruppenunterschiede mit strukturellen Veränderungen zu vergleichen und möglicherweise durch diese zu erklären, sowie zweitens die Darstellung morphometrischer Unterscheidungsmerkmale der Untersuchungsgruppen. Die begleitenden klinischen Tests dienten primär der Verlaufsbeobachtung und Gruppeneinteilung sowie der Korrelation mit Aktivierungsintensitäten.

Ausgehend von den genannten Zielsetzungen lassen sich folgende Ergebnisse zusammenfassen:

1.) Die LKS-Subgruppen zeigen in den funktionellen Untersuchungen keine Gruppenunterschiede: Eine Prognose des klinischen Verlaufs anhand kortikaler Aktivierungsmuster gelingt nicht.

Ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied im Querschnittvergleich der beiden Subgruppen kann in keiner der vier Untersuchungsbedingungen gefunden werden. Eine prognostische Aussagekraft der fMRT-Untersuchungen im Hinblick auf den klinischen Verlauf kann also nicht festgestellt werden.

2.) Das Aktivierungsmuster der LKS-Patienten unterscheidet sich vom Aktivierungsmuster gesunder Probanden bei verzögertem Abruf von Wortpaaren.

In der fMRT-Untersuchung tritt als markantestes Ergebnis ein Gruppenunterschied zwischen den LKS-Patienten und den gesunden Probanden (Kontrollen) auf. Dieser Unterschied stellt sich dar als eine Minderaktivierung im linken Parietallappen bei verzögertem Abruf von Wortpaaren. Die weiteren Untersuchungsbedingungen Lernen (Untersuchungsbedingung 1), direkter Abruf (Untersuchungsbedingung 2) und Rechnen (Untersuchungsbedingung 3) zeigen keine vergleichsweise signifikanten Gruppenunterschiede.

3.) Die Aktivierung im linken Parietallappen korreliert mit klinischem Test des CDR-SOB.

Die Korrelationsanalysen bringen einen Zusammenhang zwischen der Aktivierung in der fMRT und dem klinischen Test des CDR-SOB hervor, der sich ebenfalls auf die linksparietale Markerregion fokussiert. Dabei zeigt sich folgendes Muster: Je pathologischer das Ergebnis des CDR-SOB, desto geringer die Aktivierung.

4.) Die Aktivierungsunterschiede sind im Zeitverlauf progredient.

Der unter 2.) beschriebene Gruppenunterschied in Untersuchungsbedingung 4 verändert sich im Zeitverlauf. Im Vergleich zum ersten Untersuchungszeitpunkt wird zum zweiten Untersuchungszeitpunkt aus der singulären linksparietalen Region eine großflächige Minderaktivierung bei den LKS-Patienten mit Fokus im rechten Temporallappen, während das Aktivierungsprofil der gesunden Probanden im Verlauf stabil bleibt.

5.) Klinisch progrediente LKS-Patienten zeigen stärkere Aktivierungsverluste im Zeitverlauf.

Die Unterteilung der Gruppe der LKS-Patienten in eine LKS-stabile und eine LKS-progrediente Gruppe zeigt im Längsschnitt unterschiedliche Verläufe mit stärkeren Aktivierungsverlusten bei den klinisch progredienten LKS-Patienten. Der Unterschied zeigt sich jedoch nur im Vergleich der Verläufe, signifikante Gruppenunterschiede bleiben aus (siehe auch 1.).

6.) Die Veränderungen der Aktivierungsmuster sind nicht (allein) Folge einer progredienten Atrophie.

Das strukturelle MRT-Verfahren der VBM zeigt bei der Gruppe der LKS-Patienten im Vergleich zur Gruppe der gesunden Probanden einen Dichteverlust der grauen Substanz in mehreren Hirnregionen, zu denen auch die beschriebene linksparietale Markerregion (siehe 2.) gehört. Da sich dieses volumetrische Defizit in den anderen Regionen aber nicht als Minderaktivierung in der fMRT ausdrückt, wird weiterhin von der Gültigkeit der funktionellen Gruppenunterschiede ausgegangen.

7.) Eine bilaterale Hippokampusatrophie bei den LKS-Patienten kann bestätigt werden.

Die strukturelle VBM-Analyse zeigt einen bilateralen, parahippokampalen Dichteverlust bei den LKS-Patienten. Die Gruppe der LKS-Patienten zeigt auch im Verlauf einen größeren Dichteverlust parahippokampal.

8.) Klinische Tests zeigen die Progredienz des LKS-Syndroms.

In den klinischen Tests ist die Gruppe der LKS-Patienten statistisch signifikant von der Gruppe der gesunden Probanden zu unterscheiden. Im Verlauf eines Jahres zeigen die LKS-Patienten zunehmende Defizite in den Testergebnissen, während die gesunden Probanden (Kontrollen) in ihrer Leistung stabil bleiben. Allerdings gelingt auch mit den klinischen Tests keine Prognostik bezüglich des Verlaufs.

V.2 Ausblick

Ausgehend von der Suche nach neuen Untersuchungsmodalitäten zur frühzeitigen Identifikation von LKS-Patienten mit klinischer Progredienz – beispielsweise ausgelöst durch eine zugrundeliegende Alzheimer-Erkrankung – zum Zwecke der individuellen Prognostik, besseren Betreuungsplanung und frühzeitigen Eingriffsmöglichkeit mittels zukünftiger Therapien kann festgestellt werden, dass die bildgebende Methode der fMRT zur Unterscheidung einer Gruppe von LKS-Patienten von einer Kontrollgruppe gesunder Probanden geeignet ist. Prognostische Aussagen über den klinischen Verlauf sind nach den vorliegenden Ergebnissen aber nicht möglich. Aufgrund der relativ kleinen Zahl an Untersuchungsteilnehmern kann diese Frage aber sicherlich nicht erschöpfend beantwortet werden. Hierzu sollten zukünftige Studien mit größeren Fallzahlen und damit höherer statistischer Signifikanz, insbesondere im Subgruppenvergleich, beitragen können.

Ebenfalls von Interesse wären Untersuchungen, die über die deskriptive Ebene hinaus nach Erklärungen suchen für veränderte Aktivierungsmuster. Eine Möglichkeit wäre eine Untersuchung der funktionellen Konnektivität der Hirnaktivität während der Ausführung von Gedächtnisaufgaben. Diese könnte zur Detektion eventuell eingeschränkter Konnektivität und zum Verständnis beteiligter Netzwerke beitragen und die Analyse von Aktivierungsmustern erleichtern.

Eine zukünftige Forschungsfrage sollte ebenfalls sein, ob sich Markerregionen aus Gruppenanalysen auch in der Untersuchung des einzelnen Probanden wiederfinden lassen. Im Hinblick auf die eingangs beschriebene klinische Situation mit aktuell mangelhaften Möglichkeiten zur nicht-invasiven und gleichzeitig diagnostisch und prognostisch suffizienten Diagnostik wäre dies ein auf Gruppenuntersuchungen logisch folgender Schritt. Denn nur auf der Ebene der Einzelanalyse wäre die fMRT-Untersuchung schließlich zur Diagnostik von LKS-Patienten klinisch sinnvoll einsetzbar und könnte einen Beitrag leisten zur Bewältigung der Herausforderungen dieser wichtigen Krankheitsgruppe.

VI Literaturverzeichnis

Albert, M.S. (1996) Cognitive and neurobiologic markers of early Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 93, 13547-13551.

Alexopoulos, P., Pernecky, R., Cramer, B., Grimmer, T. und Kurz, A. (2006) [Validation of a Short Telephone Test (T3MS) for the Diagnosis of Cognitive Impairment]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 74, 329-336.

Apostolova, L.G., Dutton, R.A., Dinov, I.D., Hayashi, K.M., Toga, A.W., Cummings, J.L. und Thompson, P.M. (2006) Conversion of mild cognitive impairment to Alzheimer disease predicted by hippocampal atrophy maps. *Arch Neurol*, 63, 693-699.

Artero, S., Ancelin, M.L., Portet, F., Dupuy, A., Berr, C., Dartigues, J.F., Tzourio, C., Rouaud, O., Poncet, M., Pasquier, F., Auriacombe, S., Touchon, J. und Ritchie, K. (2008) Risk profiles for mild cognitive impairment and progression to dementia are gender specific. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 79, 979-984.

Ashburner, J. und Friston, K.J. (2000) Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage*, 11, 805-821.

Atkinson, R.C. und Shiffrin, R.M. (1968) Human memory: a proposed system and its control processes. In *The Psychology of Learning and Motivation: Advances in Research and Theory*, (Ed, Spence, K.W.) Academic Press, New York, 89-195.

Baddeley, A. und Hitch, G.J. (1974) Working Memory. In *The Psychology of Learning and Motivation*, (Ed, Bower, G.A.) Academic Press, New York, 47-89.

Baddeley, A. (2000) The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends Cogn Sci*, 4, 417-423.

Bai, F., Zhang, Z., Watson, D.R., Yu, H., Shi, Y., Yuan, Y., Zang, Y., Zhu, C. und Qian, Y. (2008) Abnormal Functional Connectivity of Hippocampus During Episodic Memory Retrieval Processing Network in Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Biol Psychiatry*, 65, 951-958

Bayley, P.J., O'Reilly, R.C., Curran, T. und Squire, L.R. (2008) New semantic learning in patients with large medial temporal lobe lesions. *Hippocampus*, 18, 575-583.

Bennett, D.A., Schneider, J.A., Bienias, J.L., Evans, D.A. und Wilson, R.S. (2005) Mild cognitive impairment is related to Alzheimer disease pathology and cerebral infarctions. *Neurology*, 64, 834-841.

Benninger, D.H., Thees, S., Kollias, S.S., Bassetti, C.L. und Waldvogel, D. (2009) Morphological differences in Parkinson's disease with and without rest tremor. *J Neurol*, 256, 256-263.

Berres, M., Monsch, A.U., Bernasconi, F., Thalmann, B. und Stahelin, H.B. (2000) Normal ranges of neuropsychological tests for the diagnosis of Alzheimer's disease. *Stud Health Technol Inform*, 77, 195-199.

Bischoff, J., Busse, A. und Angermeyer, M.C. (2002) Mild cognitive impairment--a review of prevalence, incidence and outcome according to current approaches. *Acta Psychiatr Scand*, 106, 403-414.

Bookheimer, S.Y., Strojwas, M.H., Cohen, M.S., Saunders, A.M., Pericak-Vance, M.A., Mazziotta, J.C. und Small, G.W. (2000) Patterns of brain activation in people at risk for Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 343, 450-456.

Brys, M., Pirraglia, E., Rich, K., Rolstad, S., Mosconi, L., Switalski, R., Glodzik-Sobanska, L., De Santi, S., Zinkowski, R., Mehta, P., Pratico, D., Saint Louis, L.A., Wallin, A., Blennow, K. und de Leon, M.J. (2009) Prediction and longitudinal study of CSF biomarkers in mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*, 30, 682-690.

Busse, A., Hensel, A., Guhne, U., Angermeyer, M.C. und Riedel-Heller, S.G. (2006) Mild cognitive impairment: long-term course of four clinical subtypes. *Neurology*, 67, 2176-2185.

Cave, C.B. und Squire, L.R. (1992) Intact verbal and nonverbal short-term memory following damage to the human hippocampus. *Hippocampus*, 2, 151-163.

Cherrier, M.M., Matsumoto, A.M., Amory, J.K., Asthana, S., Bremner, W., Peskind, E.R., Raskind, M.A. und Craft, S. (2005) Testosterone improves spatial memory in men with Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Neurology*, 64, 2063-2068.

Chételat, G., Desgranges, B., de la Sayette, V., Viader, F., Eustache, F. und Baron, J.C. (2003) Mild cognitive impairment: Can FDG-PET predict who is to rapidly convert to Alzheimer's disease? *Neurology*, 60, 1374-1377.

Chételat, G., Desgranges, B., de la Sayette, V., Viader, F., Eustache, F. und Baron, J.C. (2003) Mild cognitive impairment: Can FDG-PET predict who is to rapidly convert to Alzheimer's disease? *Neurology*, 60, 1374-1377.

Chételat, G., Eustache, F., Viader, F., De La Sayette, V., Pelerin, A., Mezenge, F., Hannequin, D., Dupuy, B., Baron, J.C. und Desgranges, B. (2005) FDG-PET measurement is more accurate than neuropsychological assessments to predict global cognitive deterioration in patients with mild cognitive impairment. *Neurocase*, 11, 14-25.

Chételat, G., Fouquet, M., Kalpouzos, G., Denghien, I., De la Sayette, V., Viader, F., Mezenge, F., Landeau, B., Baron, J.C., Eustache, F. und Desgranges, B. (2008) Three-dimensional surface mapping of hippocampal atrophy progression from MCI to AD and over normal aging as assessed using voxel-based morphometry. *Neuropsychologia*, 46, 1721-1731.

Clare, S. (2009) What does fMRI measure? Internetquelle: <https://www.fmrib.ox.ac.uk/education/fmri/introduction-to-fmri/what-does-fmri-measure>. Stand: 31.03.2009.

Cohen, N.J. und Squire, L.R. (1980) Preserved learning and retention of pattern-analyzing skill in amnesia: dissociation of knowing how and knowing that. *Science*, 210, 207-210.

Craig, M.C., Maki, P.M. und Murphy, D.G. (2005) The Women's Health Initiative Memory Study: findings and implications for treatment. *Lancet Neurol*, 4, 190-194.

Crum, R.M., Anthony, J.C., Bassett, S.S. und Folstein, M.F. (1993) Population-based norms for the Mini-Mental State Examination by age and educational level. *JAMA*, 269, 2386-2391.

- Cummings, J.L., Doody, R. und Clark, C.** (2007) Disease-modifying therapies for Alzheimer disease: challenges to early intervention. *Neurology*, 69, 1622-1634.
- DeCarli, C., Mungas, D., Harvey, D., Reed, B., Weiner, M., Chui, H. und Jagust, W.** (2004) Memory impairment, but not cerebrovascular disease, predicts progression of MCI to dementia. *Neurology*, 63, 220-227.
- Desikan, R.S., Cabral, H.J., Fischl, B., Guttman, C.R., Blacker, D., Hyman, B.T., Albert, M.S. und Killiany, R.J.** (2009) Temporoparietal MR imaging measures of atrophy in subjects with mild cognitive impairment that predict subsequent diagnosis of Alzheimer disease. *AJNR Am J Neuroradiol*, 30, 532-538.
- Dickerson, B.C., Salat, D.H., Greve, D.N., Chua, E.F., Rand-Giovannetti, E., Rentz, D.M., Bertram, L., Mullin, K., Tanzi, R.E., Blacker, D., Albert, M.S. und Sperling, R.A.** (2005) Increased hippocampal activation in mild cognitive impairment compared to normal aging and AD. *Neurology*, 65, 404-411.
- Dickerson, B.C., Sperling, R.A., Hyman, B.T., Albert, M.S. und Blacker, D.** (2007) Clinical prediction of Alzheimer disease dementia across the spectrum of mild cognitive impairment. *Arch Gen Psychiatry*, 64, 1443-1450.
- Doody, R.S., Ferris, S.H., Salloway, S., Sun, Y., Goldman, R., Watkins, W.E., Xu, Y. und Murthy, A.K.** (2009) Donepezil treatment of patients with MCI. A 48-week randomized, placebo-controlled trial. *Neurology*, 73, 1555-1561.
- Drzezga, A., Grimmer, T., Riemenschneider, M., Lautenschlager, N., Siebner, H., Alexopoulos, P., Minoshima, S., Schwaiger, M. und Kurz, A.** (2005) Prediction of individual clinical outcome in MCI by means of genetic assessment and (18)F-FDG PET. *J Nucl Med*, 46, 1625-1632.
- Duara, R., Loewenstein, D.A., Potter, E., Appel, J., Greig, M.T., Urs, R., Shen, Q., Raj, A., Small, B., Barker, W., Schofield, E., Wu, Y. und Potter, H.** (2008) Medial temporal lobe atrophy on MRI scans and the diagnosis of Alzheimer disease. *Neurology*, 71, 1986-1992.
- Dufouil, C., Clayton, D., Brayne, C., Chi, L.Y., Dening, T.R., Paykel, E.S., O'Connor, D.W., Ahmed, A., McGee, M.A. und Huppert, F.A.** (2000) Population norms for the MMSE in the very old: estimates based on longitudinal data. Mini-Mental State Examination. *Neurology*, 55, 1609-1613.
- Egger, K., Schocke, M., Weiss, E., Auffinger, S., Esterhammer, R., Goebel, G., Walch, T., Mechtcheriakov, S. und Marksteiner, J.** (2008) Pattern of brain atrophy in elderly patients with depression revealed by voxel-based morphometry. *Psychiatry Res*, 164, 237-244.
- Eichenbaum, H., Otto, T. und Cohen, N.J.** (1992) The hippocampus--what does it do? *Behav Neural Biol*, 57, 2-36.
- Ewers, M., Buerger, K., Teipel, S.J., Scheltens, P., Schroder, J., Zinkowski, R.P., Bouwman, F.H., Schonknecht, P., Schoonenboom, N.S., Andreasen, N., Wallin, A., DeBernardis, J.F., Kerkman, D.J., Heindl, B., Blennow, K. und Hampel, H.** (2007) Multicenter assessment of CSF-phosphorylated tau for the prediction of conversion of MCI. *Neurology*, 69, 2205-2212.

Fehr, T., Code, C. und Herrmann, M. (2007) Common brain regions underlying different arithmetic operations as revealed by conjunct fMRI-BOLD activation. *Brain Res*, 1172, 93-102.

Fleisher, A.S., Sowell, B.B., Taylor, C., Gamst, A.C., Petersen, R.C. und Thal, L.J. (2007) Clinical predictors of progression to Alzheimer disease in amnesic mild cognitive impairment. *Neurology*, 68, 1588-1595.

Fleisher, A.S., Sun, S., Taylor, C., Ward, C.P., Gamst, A.C., Petersen, R.C., Jack, C.R.J., Aisen, P.S. und Thal, L.J. (2008) Volumetric MRI vs clinical predictors of Alzheimer disease in mild cognitive impairment. *Neurology*, 70, 191-199.

Folstein, M.F., Folstein, S.E. und 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.

Förstl, H., Bickel, H., Frölich, L., Gertz, H.J., Kurz, A., Marksteiner, J., Monsch, A.U., Pantel, J., Schmidt, R. und Schönknecht, P. (2008) [Mild cognitive impairment with predictors of rapid decline]. *Dtsch Med Wochenschr*, 133, 431-436.

Förstl, H., Bickel, H., Frölich, L., Gertz, H.J., Gutzmann, H., Hörr, R., Pantel, J., Schmidt, R., Schönknecht, P., Ulm, K. und Werheid, K. (2009) [MCI-plus: mild cognitive impairment with rapid progression. Part I: prevention and therapy]. *Dtsch Med Wochenschr*, 134, 39-44.

Fox, P.T. und Raichle, M.E. (1986) Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 83, 1140-1144.

Friston K.J., Holmes A.P., Worsley K.J., Poline J.P., Frith C.D. und Frackowiak R.S.J. (1994) Statistical Parametric Maps in functional imaging: A general linear approach. *Hum Brain Map*, 2, 189-210.

Ganguli, M., Dodge, H.H., Chen, P., Belle, S. und DeKosky, S.T. (2000) Ten-year incidence of dementia in a rural elderly US community population: the MoVIES Project. *Neurology*, 54, 1109-1116.

Ganguli, M., Dodge, H.H., Shen, C. und DeKosky, S.T. (2004) Mild cognitive impairment, amnesic type: an epidemiologic study. *Neurology*, 63, 115-121.

Gaser, C. und Schlaug, G. (2003) Brain structures differ between musicians and non-musicians. *J Neurosci*, 23, 9240-9245.

Gauthier, S. (2004) Pharmacotherapy of mild cognitive impairment. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 6, 391-395.

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. und Winblad, B. (2006) Mild cognitive impairment. *Lancet*, 367, 1262-1270.

Gilmor, M.L., Erickson, J.D., Varoqui, H., Hersh, L.B., Bennett, D.A., Cochran, E.J., Mufson, E.J. und Levey, A.I. (1999) Preservation of nucleus basalis neurons containing choline acetyltransferase and the vesicular acetylcholine transporter in the elderly with mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *J Comp Neurol*, 411, 693-704.

- Golomb, J., Kluger, A. und Ferris, S.H.** (2004) Mild cognitive impairment: historical development and summary of research. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 6, 351-368.
- Graf, P. und Schacter, D.L.** (1985) Implicit and explicit memory for new associations in normal and amnesic subjects. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*, 11, 501-518.
- Grigoletto, F., Zappala, G., Anderson, D.W. und Lebowitz, B.D.** (1999) Norms for the Mini-Mental State Examination in a healthy population. *Neurology*, 53, 315-320.
- Guerin, S.A. und Miller, M.B.** (2009) Lateralization of the parietal old/new effect: an event-related fMRI study comparing recognition memory for words and faces. *Neuroimage*, 44, 232-242.
- Hämäläinen, A., Pihlajamäki, M., Tanila, H., Hänninen, T., Niskanen, E., Tervo, S., Karjalainen, P.A., Vanninen, R.L. und Soininen, H.** (2007) Increased fMRI responses during encoding in mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*, 28, 1889-1903.
- Hansson, O., Zetterberg, H., Buchhave, P., Londos, E., Blennow, K. und Minthon, L.** (2006) Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. *Lancet Neurol*, 5, 228-234.
- Hensel, A., Angermeyer, M.C. und Riedel-Heller, S.G.** (2007) Measuring cognitive change in older adults: reliable change indices for the Mini-Mental State Examination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 78, 1298-1303.
- Huettel, S.A., Song, A.W. und McCarthy, G.** (2004) *Functional Magnetic Resonance Imaging*. Sinauer Associates, Sunderland.
- Hughes, C.P., Berg, L., Danziger, W.L., Coben, L.A. und Martin, R.L.** (1982) A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry*, 140, 566-572.
- Ilg, R., Wohlschlager, A.M., Gaser, C., Liebau, Y., Dauner, R., Woller, A., Zimmer, C., Zihl, J. und Muhlau, M.** (2008) Gray matter increase induced by practice correlates with task-specific activation: a combined functional and morphometric magnetic resonance imaging study. *J Neurosci*, 28, 4210-4215.
- Jacqmin-Gadda, H., Fabrigoule, C., Commenges, D. und Dartigues, J.F.** (1997) A 5-year longitudinal study of the Mini-Mental State Examination in normal aging. *Am J Epidemiol*, 145, 498-506.
- Johnson, S.C., Schmitz, T.W., Moritz, C.H., Meyerand, M.E., Rowley, H.A., Alexander, A.L., Hansen, K.W., Gleason, C.E., Carlsson, C.M., Ries, M.L., Asthana, S., Chen, K., Reiman, E.M. und Alexander, G.E.** (2006) Activation of brain regions vulnerable to Alzheimer's disease: the effect of mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*, 27, 1604-1612.
- Karas, G., Scheltens, P., Rombouts, S., van Schijndel, R., Klein, M., Jones, B., van der Flier, W., Vrenken, H. und Barkhof, F.** (2007) Precuneus atrophy in early-onset Alzheimer's disease: a morphometric structural MRI study. *Neuroradiology*, 49, 967-976.
- Karas, G., Sluimer, J., Goekoop, R., van der Flier, W., Rombouts, S.A., Vrenken, H., Scheltens, P., Fox, N. und Barkhof, F.** (2008) Amnesic mild cognitive impairment: structural MR imaging findings predictive of conversion to Alzheimer disease. *AJNR Am J Neuroradiol*, 29, 944-949.

- Kircher, T.T., Weis, S., Freymann, K., Erb, M., Jessen, F., Grodd, W., Heun, R. und Leube, D.T.** (2007) Hippocampal activation in patients with mild cognitive impairment is necessary for successful memory encoding. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 78, 812-818.
- Köhler, S., Black, S.E., Sinden, M., Szekely, C., Kidron, D., Parker, J.L., Foster, J.K., Moscovitch, M., Winocour, G., Szalai, J.P. und Bronskill, M.J.** (1998) Memory impairments associated with hippocampal versus parahippocampal-gyrus atrophy: an MR volumetry study in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 36, 901-914.
- Konishi, S., Wheeler, M.E., Donaldson, D.I. und Buckner, R.L.** (2000) Neural correlates of episodic retrieval success. *Neuroimage*, 12, 276-286.
- Kovacevic, S., Rafii, M.S. und Brewer, J.B.** (2009) High-throughput, fully automated volumetry for prediction of MMSE and CDR decline in mild cognitive impairment. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 23, 139-145.
- Köylü, B., Trinka, E., Ischebeck, A., Visani, P., Trieb, T., Kremser, C., Bartha, L., Schocke, M. und Benke, T.** (2006) Neural correlates of verbal semantic memory in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*, 72, 178-191.
- Kramer, J.H., Schuff, N., Reed, B.R., Mungas, D., Du, A.T., Rosen, H.J., Jagust, W.J., Miller, B.L., Weiner, M.W. und Chui, H.C.** (2004) Hippocampal volume and retention in Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc*, 10, 639-643.
- Kryscio, R.J., Schmitt, F.A., Salazar, J.C., Mendiondo, M.S. und Markesbery, W.R.** (2006) Risk factors for transitions from normal to mild cognitive impairment and dementia. *Neurology*, 66, 828-832.
- Kurz, A., Diehl, J., Riemenschneider, M., Perneczky, R. und Lautenschlager, N.** (2004) [Mild cognitive disorder. Questions of definition, diagnosis, prognosis and therapy]. *Nervenarzt*, 75, 6-15.
- Labate, A., Cerasa, A., Gambardella, A., Aguglia, U. und Quattrone, A.** (2008) Hippocampal and thalamic atrophy in mild temporal lobe epilepsy: a VBM study. *Neurology*, 71, 1094-1101.
- Larrieu, S., Letenneur, L., Orgogozo, J.M., Fabrigoule, C., Amieva, H., Le Carret, N., Barberger-Gateau, P. und Dartigues, J.F.** (2002) Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort. *Neurology*, 59, 1594-1599.
- Leube, D.T., Weis, S., Freymann, K., Erb, M., Jessen, F., Heun, R., Grodd, W. und Kircher, T.T.** (2008) Neural correlates of verbal episodic memory in patients with MCI and Alzheimer's disease--a VBM study. *Int J Geriatr Psychiatry*, 23, 1114-1118.
- Lim, W.S., Chong, M.S. und Sahadevan, S.** (2007) Utility of the clinical dementia rating in Asian populations. *Clin Med Res*, 5, 61-70.
- Lind, J., Persson, J., Ingvar, M., Larsson, A., Cruts, M., Van Broeckhoven, C., Adolfsson, R., Backman, L., Nilsson, L.G., Petersson, K.M. und Nyberg, L.** (2006a) Reduced functional brain activity response in cognitively intact apolipoprotein E epsilon4 carriers. *Brain*, 129, 1240-1248.
- Lind, J., Ingvar, M., Persson, J., Slegers, K., Van Broeckhoven, C., Adolfsson, R., Nilsson, L.G. und Nyberg, L.** (2006b) Parietal cortex activation predicts memory decline in apolipoprotein E-epsilon4 carriers. *Neuroreport*, 17, 1683-1686.

- Linn, R.T., Wolf, P.A., Bachman, D.L., Knoefel, J.E., Cobb, J.L., Belanger, A.J., Kaplan, E.F. und D'Agostino, R.B.** (1995) The 'preclinical phase' of probable Alzheimer's disease. A 13-year prospective study of the Framingham cohort. *Arch Neurol*, 52, 485-490.
- Liu, Z. und He, B.** (2006) A new multimodal imaging strategy for integrating fMRI with EEG. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 1, 859-862.
- Liu, Z. und He, B.** (2008) fMRI-EEG integrated cortical source imaging by use of time-variant spatial constraints. *Neuroimage*, 39, 1198-1214.
- Luck, T., Busse, A., Hensel, A., Angermeyer, M.C. und Riedel-Heller, S.G.** (2008) [Mild cognitive impairment and development of dementia]. *Psychiatr Prax*, 35, 331-336.
- Machulda, M.M., Ward, H.A., Borowski, B., Gunter, J.L., Cha, R.H., O'Brien, P.C., Petersen, R.C., Boeve, B.F., Knopman, D., Tang-Wai, D.F., Ivnik, R.J., Smith, G.E., Tangalos, E.G. und Jack, C.R.J.** (2003) Comparison of memory fMRI response among normal, MCI, and Alzheimer's patients. *Neurology*, 61, 500-506.
- Maguire, E.A., Gadian, D.G., Johnsrude, I.S., Good, C.D., Ashburner, J., Frackowiak, R.S. und Frith, C.D.** (2000) Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97, 4398-4403.
- Mazziotta, J.C., Toga, A.W., Evans, A., Fox, P. und Lancaster, J.** (1995) A probabilistic atlas of the human brain: theory and rationale for its development. The International Consortium for Brain Mapping (ICBM). *Neuroimage*, 2, 89-101.
- Menon, R.S., Ogawa, S., Hu, X., Strupp, J.P., Anderson, P. und Ugurbil, K.** (1995) BOLD based functional MRI at 4 Tesla includes a capillary bed contribution: echo-planar imaging correlates with previous optical imaging using intrinsic signals. *Magn Reson Med*, 33, 453-459.
- Menon, V., Rivera, S.M., White, C.D., Glover, G.H. und Reiss, A.L.** (2000) Dissociating prefrontal and parietal cortex activation during arithmetic processing. *Neuroimage*, 12, 357-365.
- Milner, B.** (1965) Memory disturbance after bilateral hippocampal lesions. In *Cognitive Processes and the Brain*, (Eds, P, M. und S, G.) Van Nostrand, Princeton, 97-111.
- Minoshima, S.** (2003) Imaging Alzheimer's disease: clinical applications. *Neuroimaging Clin N Am*, 13, 769-780.
- Misra, C., Fan, Y. und Davatzikos, C.** (2009) Baseline and longitudinal patterns of brain atrophy in MCI patients, and their use in prediction of short-term conversion to AD: results from ADNI. *Neuroimage*, 44, 1415-1422.
- Mitchell, A.J. und Shiri-Feshki, M.** (2009) Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia--meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatr Scand*, 119, 252-265.
- Morra, J.H., Tu, Z., Apostolova, L.G., Green, A.E., Avedissian, C., Madsen, S.K., Parikshak, N., Toga, A.W., Jack, C.R.J., Schuff, N., Weiner, M.W. und Thompson, P.M.** (2009) Automated mapping of hippocampal atrophy in 1-year repeat MRI data from 490 subjects with Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and elderly controls. *Neuroimage*, 45, 3-15.

- Morris, J.C., Heyman, A., Mohs, R.C., Hughes, J.P., van Belle, G., Fillenbaum, G., Mellits, E.D. und 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.** (1993) The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology*, 43, 2412-2414.
- Morris, J.C., Storandt, M., Miller, J.P., McKeel, D.W., Price, J.L., Rubin, E.H. und Berg, L.** (2001) Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 58, 397-405.
- Mosconi, L., Perani, D., Sorbi, S., Herholz, K., Nacmias, B., Holthoff, V., Salmon, E., Baron, J.C., De Cristofaro, M.T., Padovani, A., Borroni, B., Franceschi, M., Bracco, L. und Pupi, A.** (2004) MCI conversion to dementia and the APOE genotype: a prediction study with FDG-PET. *Neurology*, 63, 2332-2340.
- Mosconi, L., Pupi, A. und De Leon, M.J.** (2008) Brain glucose hypometabolism and oxidative stress in preclinical Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci*, 1147, 180-195.
- Mufson, E.J., Ma, S.Y., Cochran, E.J., Bennett, D.A., Beckett, L.A., Jaffar, S., Saragovi, H.U. und Kordower, J.H.** (2000) Loss of nucleus basalis neurons containing trkA immunoreactivity in individuals with mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *J Comp Neurol*, 427, 19-30.
- Mühlau, M., Wohlschläger, A.M., Gaser, C., Valet, M., Weindl, A., Nunnemann, S., Peinemann, A., Etgen, T. und Ilg, R.** (2009) Voxel-based morphometry in individual patients: a pilot study in early Huntington disease. *AJNR Am J Neuroradiol*, 30, 539-543.
- Mulnard, R.A., Cotman, C.W., Kawas, C., van Dyck, C.H., Sano, M., Doody, R., Koss, E., Pfeiffer, E., Jin, S., Gamst, A., Grundman, M., Thomas, R. und Thal, L.J.** (2000) Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease: a randomized controlled trial. Alzheimer's Disease Cooperative Study. *JAMA*, 283, 1007-1015.
- Nagaraja, D. und Jayashree, S.** (2001) Randomized study of the dopamine receptor agonist piribedil in the treatment of mild cognitive impairment. *Am J Psychiatry*, 158, 1517-1519.
- Naghavi, H.R. und Nyberg, L.** (2005) Common fronto-parietal activity in attention, memory, and consciousness: shared demands on integration? *Conscious Cogn*, 14, 390-425.
- Nishi, H., Sawamoto, N., Namiki, C., Yoshida, H., Thuy, D.H., Ishizu, K., Hashikawa, K. und Fukuyama, H.** (2008) Correlation between Cognitive Deficits and Glucose Hypometabolism in Mild Cognitive Impairment. *J Neuroimaging*, 20, 29-36.
- Ogawa, S., Lee, T.M., Kay, A.R. und Tank, D.W.** (1990) Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 87, 9868-9872.
- Oldfield, R.C.** (1971) The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9, 97-113.
- Pakkenberg, B. und Gundersen, H.J.** (1995) Solutions to old problems in the quantitation of the central nervous system. *J Neurol Sci*, 129 Suppl, 65-67.

- Panza, F., D'Introno, A., Colacicco, A.M., Capurso, C., Del Parigi, A., Caselli, R.J., Pilotto, A., Argentieri, G., Scapicchio, P.L., Scafato, E., Capurso, A. und Solfrizzi, V.** (2005) Current epidemiology of mild cognitive impairment and other predementia syndromes. *Am J Geriatr Psychiatry*, 13, 633-644.
- Pauling, L. und Coryell, C.D.** (1936) The Magnetic Properties and Structure of Hemoglobin, Oxyhemoglobin and Carbonmonoxyhemoglobin. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 22, 210-216.
- Pernecky, R.** (2003) Die Eignung einfacher klinischer Tests für die Erkennung der leichten kognitiven Störung und der leichtgradigen Demenz. *Akt Neurol*, 30, 114-117.
- Petersen, R.C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R.C., Morris, J.C., Rabins, P.V., Ritchie, K., Rossor, M., Thal, L. und Winblad, B.** (2001) Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol*, 58, 1985-1992.
- Petersen, R.C., Thomas, R.G., Grundman, M., Bennett, D., Doody, R., Ferris, S., Galasko, D., Jin, S., Kaye, J., Levey, A., Pfeiffer, E., Sano, M., van Dyck, C.H. und Thal, L.J.** (2005) Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med*, 352, 2379-2388.
- Petersen, R.C., Parisi, J.E., Dickson, D.W., Johnson, K.A., Knopman, D.S., Boeve, B.F., Jicha, G.A., Ivnik, R.J., Smith, G.E., Tangalos, E.G., Braak, H. und Kokmen, E.** (2006) Neuropathologic features of amnesic mild cognitive impairment. *Arch Neurol*, 63, 665-672.
- Petrella, J.R., Krishnan, S., Slavin, M.J., Tran, T.T., Murty, L. und Doraiswamy, P.M.** (2006) Mild cognitive impairment: evaluation with 4-T functional MR imaging. *Radiology*, 240, 177-186.
- Petrella, J.R., Wang, L., Krishnan, S., Slavin, M.J., Prince, S.E., Tran, T.T. und Doraiswamy, P.M.** (2007) Cortical deactivation in mild cognitive impairment: high-field-strength functional MR imaging. *Radiology*, 245, 224-235.
- Pu, X., Ma, Y. und Cai, J.** (1993) A study on the effect of lesions of area 7 of the parietal cortex on the short-term visual spatial memory of rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *Brain Res*, 600, 187-192.
- Puddephat, M.** (2002) Principles of Magnetic Resonance Imaging. Internetquelle:<http://www.easymeasure.co.uk/principlesmri.aspx>. Stand: 31.3.2009.
- Raichle, M.E. und Mintun, M.A.** (2006) Brain work and brain imaging. *Annu Rev Neurosci*, 29, 449-476.
- Rami, L., Gomez-Anson, B., Monte, G.C., Bosch, B., Sanchez-Valle, R. und Molinuevo, J.L.** (2009) Voxel based morphometry features and follow-up of amnesic patients at high risk for Alzheimer's disease conversion. *Int J Geriatr Psychiatry*, 24, 875-884.
- Ribeiro, F., de Mendonca, A. und Guerreiro, M.** (2006) Mild cognitive impairment: deficits in cognitive domains other than memory. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 21, 284-290.
- Riemenschneider, M., Lautenschlager, N., Wagenpfeil, S., Diehl, J., Drzezga, A. und Kurz, A.** (2002) Cerebrospinal fluid tau and beta-amyloid 42 proteins identify Alzheimer disease in subjects with mild cognitive impairment. *Arch Neurol*, 59, 1729-1734.

Ritchie, K. (2004) Mild cognitive impairment: an epidemiological perspective. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 6, 401-408.

Rosen, A.C., Prull, M.W., Gabrieli, J.D., Stoub, T., O'Hara, R., Friedman, L., Yesavage, J.A. und deToledo-Morrell, L. (2003) Differential associations between entorhinal and hippocampal volumes and memory performance in older adults. *Behav Neurosci*, 117, 1150-1160.

Salloway, S., Ferris, S., Kluger, A., Goldman, R., Griesing, T., Kumar, D. und Richardson, S. (2004) Efficacy of donepezil in mild cognitive impairment: a randomized placebo-controlled trial. *Neurology*, 63, 651-657.

Schneider, F. und Fink, G.R. (2007) *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*. Springer Medizin Verlag, Heidelberg.

Scoville, W.B. und Milner, B. (1957) Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 20, 11-21.

Shumaker, S.A., Legault, C., Kuller, L., Rapp, S.R., Thal, L., Lane, D.S., Fillit, H., Stefanick, M.L., Hendrix, S.L., Lewis, C.E., Masaki, K. und Coker, L.H. (2004) Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA*, 291, 2947-2958.

Singh, V., Chertkow, H., Lerch, J.P., Evans, A.C., Dorr, A.E. und Kabani, N.J. (2006) Spatial patterns of cortical thinning in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain*, 129, 2885-2893.

Smit, D.J., Posthuma, D., Boomsma, D.I. und De Geus, E.J. (2009) Phenotypic and genetic correlations between evoked EEG/ERP measures during the response anticipation period of a delayed response task. *Psychophysiology*, 46, 344-356.

Smith, E.E. und Grossman, M. (2008) Multiple systems of category learning. *Neurosci Biobehav Rev*, 32, 249-264.

Squire, L.R. (1992) Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychol Rev*, 99, 195-231.

Squire, L.R., Knowlton, B. und Musen, G. (1993) The structure and organization of memory. *Annu Rev Psychol*, 44, 453-495.

Squire, L.R. (2004) Memory systems of the brain: a brief history and current perspective. *Neurobiol Learn Mem*, 82, 171-177.

Thal, L.J., Ferris, S.H., Kirby, L., Block, G.A., Lines, C.R., Yuen, E., Assaid, C., Nessly, M.L., Norman, B.A., Baranak, C.C. und Reines, S.A. (2005) A randomized, double-blind, study of rofecoxib in patients with mild cognitive impairment. *Neuropsychopharmacology*, 30, 1204-1215.

Thompson, R.F. und Kim, J.J. (1996) Memory systems in the brain and localization of a memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 93, 13438-13444.

Tulving, E. (2002) Episodic memory: from mind to brain. *Annu Rev Psychol*, 53, 1-25.

- Tyas, S.L., Salazar, J.C., Snowden, D.A., Desrosiers, M.F., Riley, K.P., Mendiondo, M.S. und Kryscio, R.J.** (2007) Transitions to mild cognitive impairments, dementia, and death: findings from the Nun Study. *Am J Epidemiol*, 165, 1231-1238.
- Vilberg, K.L. und Rugg, M.D.** (2008) Memory retrieval and the parietal cortex: a review of evidence from a dual-process perspective. *Neuropsychologia*, 46, 1787-1799.
- Vilberg, K.L. und Rugg, M.D.** (2009) An investigation of the effects of relative probability of old and new test items on the neural correlates of successful and unsuccessful source memory. *Neuroimage*, 45, 562-571.
- Wagner, A.D., Shannon, B.J., Kahn, I. und Buckner, R.L.** (2005) Parietal lobe contributions to episodic memory retrieval. *Trends Cogn Sci*, 9, 445-453.
- Wang, P.N., Liu, H.C., Lirng, J.F., Lin, K.N. und Wu, Z.A.** (2009) Accelerated hippocampal atrophy rates in stable and progressive amnesic mild cognitive impairment. *Psychiatry Res*, 171, 221-231.
- WHO** (2008) *Internationale Klassifikation psychischer Störungen ICD-10, Kapitel V (F); Diagnostische Kriterien für Forschung und Praxis*. Huber, Bern.
- 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. und 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.
- Winblad, B., Gauthier, S., Scinto, L., Feldman, H., Wilcock, G.K., Truyen, L., Mayorga, A.J., Wang, D., Brashear, H.R. und Nye, J.S.** (2008) Safety and efficacy of galantamine in subjects with mild cognitive impairment. *Neurology*, 70, 2024-2035.
- Winterer, G., Herrmann, W.M. und Coppola, R.** (1999) Electrophysiology in neuropsychiatric research: a network perspective. *CNS Spectr*, 4, 17-29.
- Woodard, J.L., Seidenberg, M., Nielson, K.A., Antuono, P., Guidotti, L., Durgerian, S., Zhang, Q., Lancaster, M., Hantke, N., Butts, A. und Rao, S.M.** (2009) Semantic memory activation in amnesic mild cognitive impairment. *Brain*, 132, 2068-2078.
- Wu, T.H., Chen, C.L., Huang, Y.H., Liu, R.S., Hsieh, J.C. und Lee, J.J.** (2009) Effects of long-term practice and task complexity on brain activities when performing abacus-based mental calculations: a PET study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 36, 436-445.
- Zamarian, L., Stadelmann, E., Nürk, H.C., Gamboz, N., Marksteiner, J. und Delazer, M.** (2007) Effects of age and mild cognitive impairment on direct and indirect access to arithmetic knowledge. *Neuropsychologia*, 45, 1511-1521.

VII Anhang

VII.1 Ergebnisse fMRT-Analysen

VII.1.1 Untersuchungsbedingung 4 (Verzögerter Abruf)

Legende zur Auswertung <i>fMRT</i>			
BA	Brodman-Areal	PAT	LKS-Patienten
CDR-SOB	Clinical Dementia Rating - Sum of boxes	PROB	Gesunde Probanden
KL A	Korrekturlevel A	PROG	LKS-progrediente Patienten
KL B	Korrekturlevel B	STAB	LKS-stabile Patienten
KORR	Korrelationsanalyse	USB	Untersuchungsbedingung
MMST	Mini-Mental-Status-Test	USZ	Untersuchungszeitpunkt

VII.1.1.1 Gruppenanalysen: Gesunde Probanden vs. LKS-Patienten

VII.1.1.1.1 USZ 1, USB 4 (Verzögerter Abruf > Ruhe), Gesunde Probanden, KL A

Im Frontallappen zeigen sich linksseitig Aktivierungen im mittleren Gyrus (BA 6, 9), auf der rechten Seite im präzentralen (BA 6) und im mittleren Gyrus (BA 6, 8, 9). Temporal aktivieren Regionen links im mittleren und fusiformen Gyrus (BA 37), rechts im mittleren Gyrus (BA 21, 37). Im Lobus parietalis liegt Aktivierung in folgenden Regionen vor: links im inferioren parietalen Lobulus (BA 40), rechts im Precuneus (BA 7) und im inferioren Lobulus (BA 40). Okzipital findet sich Aktivierung links im mittleren Gyrus (BA 17, 19), rechts im Bereich des Cuneus (BA 17, 31). Der limbische Kortex mit Cingulum ist rechts (BA 23, 31) wie links (BA 31, 32) aktiviert. Der insuläre Kortex ist bilateral aktiviert (BA 13). Rechtshemisphärisch zeigt sich außerdem eine subkortikale Region im Claustrum als aktiviert. Im Kleinhirn finden sich rechtsseitig im anterioren und posterioren Lappen Aktivierungen.

VII.1.1.1.2 USZ 1, USB 4 (Verzögerter Abruf > Ruhe), LKS-Patienten, KL A

Im Frontallappen gibt es auf der linken Gehirnhälfte Aktivierung in medialem (BA 32), mittlerem (BA 9) und inferiorem Gyrus (BA 44) sowie im Cingulum (BA 32), rechtsseitig im mittlerem (BA 6, 9, 10) und präzentralen Gyrus (BA 9). Temporal imponiert rechts eine Region im supramarginalen Gyrus (BA 40). Im rechten Parietallappen zeigen sich inferiorer (BA 40) und superiorer (BA 7) Anteil aktiv. Bilateral finden sich im Bereich des Inselkortex' Aktivierungen

(BA 13), linksseitig auch im limbischen Kortex mit Cingulum (BA 32). Subkortikal fällt nur rechts das Claustrum auf.

VII.1.1.1.3 USZ 1, USB 4 (Verzögerter Abruf), Gesunde Probanden > LKS-Patienten, KL A

Aktivierungsdifferenz zeigt sich im linken Parietallappen, im inferioren (BA 40) und superioren Lobulus (BA 7).

VII.1.1.1.4 USZ 1, USB 4 (Verzögerter Abruf), LKS-Patienten > Gesunde Probanden, KL A

Keine Ergebnisse bei Anwendung des angegebenen Signifikanzniveaus.

VII.1.1.1.5 USZ 2, USB 4 (Verzögerter Abruf > Ruhe), Gesunde Probanden, KL A

In dieser Analyse aktiviert der Lobus frontalis links im mittleren (BA 9, 10), medialen (BA 32), präzentralen (BA 6, 43) sowie inferioren (BA 9) Gyrus. Auf der rechten Seite zeigt der Frontallappen im medialen (BA 32), präzentralen (BA 9) und superioren (BA 6) Gyrus Aktivierung. Der Temporallappen aktiviert links im fusiformen Gyrus (BA 37), rechts im superioren Gyrus (BA 22, 37). Parietal findet sich Aktivierung links inferior (BA 40) und postzentral (BA 3) sowie im Precuneus (BA 7). Im linken Lobus occipitalis findet sich Aktivierung im lingualen (BA 18) und im fusiformen (BA 19) Gyrus, rechts im inferioren Gyrus und im Cuneus (BA 19). Auch das Cingulum der linken Hemisphäre scheint signifikant zu aktivieren (BA 23), sowie bilateral die Inselregion (BA 13). Subkortikal erscheint rechtshemisphärisch das Claustrum aktiviert. Im Kleinhirn zeigen sich links anterior und posterior, rechts nur posterior Aktivierungen.

VII.1.1.1.6 USZ 2, USB 4 (Verzögerter Abruf > Ruhe), LKS-Patienten, KL A

In der Auswertung zeigt sich Aktivierung bilateral im Frontallappen: linksseitig im mittleren (BA 6, 9), superioren und präzentralen (jeweils BA 6) Gyrus, rechtsseitig ebenfalls im mittleren Gyrus (BA 9), superioren (BA 6) und präzentralen (BA 6, 9) Gyrus. Der insuläre Cortex ist beidseits aktiv (BA 13), rechts erscheint noch das Cingulum (BA 32). Subkortikal findet sich im linken Claustrum ein aktiviertes Areal.

VII.1.1.1.7 USZ 2, USB 4 (Verzögerter Abruf), Gesunde Probanden > LKS-Patienten, KL A

Im Frontallappen finden sich Differenzen in der Aktivierung der beiden Gruppen ausschließlich in der rechten Hemisphäre im mittleren, im präzentralen und im superioren Gyrus (jeweils BA 6).

Der Temporallappen zeigt links Differenzen im mittleren (BA 21) und im superioren (BA 41) Gyrus, rechts im fusiformen (BA 37) und im superioren Gyrus (BA 22). Parietal findet sich bei den Patienten bilateral Minderaktivierung im Vergleich zur Kontrollgruppe im inferioren Lobulus (BA 40), sowie links auch im postzentralen Gyrus (BA 43). Okzipital manifestiert sich der Unterschied links im mittleren Gyrus (BA 19) sowie rechts im inferioren Gyrus (BA 18, 19). Im limbischen Kortex aktivieren die gesunden Probanden im Cingulum links (BA 23, 24, 31, 32) wie rechts (BA 31) offensichtlich stärker, ebenso bilateral im linken insulären Cortex (BA 13). Subkortikal finden sich Unterschiede bilateral im Nucleus Lentiformis sowie rechts in Thalamus und Claustrum. Im Kleinhirn finden sich Aktivierungsunterschiede links in anterioren und posterioren Abschnitten, rechts nur anterior.

VII.1.1.1.8 USZ 2, USB 4 (Verzögerter Abruf), LKS-Patienten > Gesunde Probanden, KL A

Keine Ergebnisse bei Anwendung des angegebenen Signifikanzniveaus.

VII.1.1.1.9 Paired-T-Test: Gesunde Probanden, USZ 1 > USZ 2, USB 4 (Verzögerter Abruf), KL B

Keine Ergebnisse bei Anwendung des angegebenen Signifikanzniveaus.

VII.1.1.1.10 Paired-T-Test: LKS-Patienten, USZ 1 > USZ 2, USB 4 (Verzögerter Abruf), KL B

Im Frontallappen zeigen sich Aktivierungsunterschiede zwischen den beiden Messzeitpunkten links im superioren Gyrus (BA 6), rechtsseitig im medialen Gyrus (BA 6). Im Temporallappen gibt es auf der rechten Seite im mittleren Gyrus (BA 21) sowie im superioren Gyrus (es konnte kein BA zugeordnet werden) Differenzen im Ausmaß der Aktivierung. Ebenfalls rechtsseitig zeigen sich Aktivierungsdifferenzen im insulären Kortex (BA 13). Der limbische Kortex ist im Cingulum linksseitig (BA 32) ebenfalls mit Aktivierungsunterschieden zu erkennen.

VII.1.1.1.11 Paired-T-Test: Gesunde Probanden, USZ 2 > USZ 1, USB 4 (Verzögerter Abruf), KL B

Keine Ergebnisse bei Anwendung des angegebenen Signifikanzniveaus.

VII.1.1.1.12 Paired-T-Test: LKS-Patienten, USZ 2 > USZ 1, USB 4 (Verzögerter Abruf), KL B

Keine Ergebnisse bei Anwendung des angegebenen Signifikanzniveaus.

VII.1.1.2 Subgruppenanalysen: LKS-stabil vs. LKS-progredient**VII.1.1.2.1 USZ 1, USB 4 (Verzögerter Abruf > Ruhe), LKS-stabil, KL B**

Keine Ergebnisse bei Anwendung des angegebenen Signifikanzniveaus.

VII.1.1.2.2 USZ 1, USB 4 (Verzögerter Abruf > Ruhe), LKS-progredient, KL B

Im Frontallappen aktivieren linksseitig der mittlere (BA 9) und der präzentrale Gyrus (BA 4, 6). Rechtshemisphärisch finden sich aktivierte Areale ebenfalls im mittleren (BA 4, 9, 46) und präzentralen Gyrus (BA 6, 44), außerdem in inferioren (BA 9) und superioren Anteilen (BA 6). Im Temporallappen zeigt sich linksseitig im transversalen Gyrus (BA 41) und rechtsseitig im supramarginalen (BA 40) und im mittleren temporalen Gyrus (BA 39) Aktivierung. Parietal ist nur links der Precuneus aktiv (BA 7), okzipital gibt es keine Aktivierungen. Das Cingulum ist links (BA 24, 31) wie rechts (BA 24) aktiviert, der insuläre Kortex ebenfalls bilateral (BA 13). Subkortikal aktiviert rechts der Nucleus lentiformis sowie der Caudatus. Im Kleinhirn findet sich rechts posterior ein aktives Areal.

VII.1.1.2.3 USZ 1, USB 4 (Verzögerter Abruf), LKS-stabil > LKS-progredient, KL B

Keine Ergebnisse bei Anwendung des angegebenen Signifikanzniveaus.

VII.1.1.2.4 USZ 1, USB 4 (Verzögerter Abruf), LKS-progredient > LKS-stabil, KL B

Keine Ergebnisse bei Anwendung des angegebenen Signifikanzniveaus.

VII.1.1.2.5 USZ 2, USB 4 (Verzögerter Abruf > Ruhe), LKS-stabil, KL B

Keine Ergebnisse bei Anwendung des angegebenen Signifikanzniveaus.

VII.1.1.2.6 USZ 2, USB 4 (Verzögerter Abruf > Ruhe), LKS-progredient, KL B

Es zeigen sich Aktivierungen linksseitig im insulären Kortex (BA 13) und subkortikal im Claustrum.

VII.1.1.2.7 USZ 2, USB 4 (Verzögerter Abruf), LKS-stabil > LKS-progredient, KL B

Keine Ergebnisse bei Anwendung des angegebenen Signifikanzniveaus.

VII.1.1.2.8 USZ 2, USB 4 (Verzögerter Abruf), LKS-progredient > LKS-stabil, KL B

Keine Ergebnisse bei Anwendung des angegebenen Signifikanzniveaus.

VII.1.1.2.9 Paired-T-Test: LKS-stabil, USZ 1 > USZ 2, USB 4 (Verzögerter Abruf), KL B

Keine Ergebnisse bei Anwendung des angegebenen Signifikanzniveaus.

VII.1.1.2.10 Paired-T-Test: LKS-stabil, USZ 2 > USZ 1, USB 4 (Verzögerter Abruf), KL B
Keine Ergebnisse bei Anwendung des angegebenen Signifikanzniveaus.

VII.1.1.2.11 Paired-T-Test: LKS-progredient, USZ 1 > USZ 2, USB 4 (Verzögerter Abruf), KL B

Im linken Frontallappen zeigen sich als Aktivierungsunterschiede Areale im mittleren (BA 9), medialen (BA 8) und präzentralen (BA 6, 44) Gyrus. Rechts frontal differieren zwischen den Messungen der mittlere (BA 9), mediale (BA 6), präzentrale (BA 6) und superiore (BA 9) Gyrus sowie der parazentrale Lobulus (BA 5). Im Temporallappen zeigen sich die Unterschiede bilateral im Gyrus transversus (BA 41) sowie links auch im superioren (BA 39) und im mittleren (BA 22) Gyrus. Im Lobus parietalis finden sich die Aktivierungsunterschiede links im Precuneus (BA 7, 31). Im Okzipitallappen imponiert als Aktivierungsunterschied links ebenfalls der Precuneus (BA 31), rechts der linguale Gyrus (BA 18, 19). Im limbischen Kortex fallen Aktivierungsunterschiede rechts parahippokampal (BA 36) auf, der insuläre Kortex (BA 13) ist ebenfalls rechtshemisphärisch betroffen. Im Thalamus gibt es bilateral Unterschiede in der subkortikalen Aktivierung zwischen den beiden Messzeitpunkten, im Claustrum nur rechtsseitig. Im Kleinhirn gibt es rechtsseitig Aktivierungsunterschiede in anterioren und posterioren Regionen.

VII.1.1.2.12 Paired-T-Test: LKS-progredient, USZ 2 > USZ 1, USB 4 (Verzögerter Abruf), KL B

Keine Ergebnisse bei Anwendung des angegebenen Signifikanzniveaus.

VII.1.1.3 Parametrische Korrelationsanalysen

VII.1.1.3.1 Parametrisch: USZ 1, USB 4 (Verzögerter Abruf) korreliert mit CDR-SOB, KL A

Es gibt Korrelationen zwischen der BOLD-Aktivierung und dem CDR-SOB-Wert im inferioren (BA 40) und superioren (BA 7) Gyrus des linken Parietallappens.

VII.1.1.3.2 Parametrisch: USZ 2, USB 4 (Verzögerter Abruf) korreliert mit CDR-SOB, KL A

Im linken Frontallappen gibt es Korrelation zwischen BOLD-Aktivierung und CDR-SOB-Wert im präzentralen Gyrus (BA 6) sowie im parazentralen Lobulus (BA 5), im rechten Frontallappen im medialen Gyrus (BA 6). Eine Korrelation der Bildgebung mit der klinischen Untersuchung zeigt sich auch beidseits im superioren (links BA 13, rechts BA 22) und im fusiformen (jeweils BA 37) Anteil des Temporallappens. Im Parietallappen gibt es signifikante Korrelationen in folgenden Regionen: links im inferioren Lobulus (BA 7, 40), im supramarginalen Gyrus (BA 40)

sowie im Precuneus (BA 7), rechts im inferioren Lobulus (BA 40). Der okzipitale Lobus zeigt Korrelation im linken mittleren Gyrus (BA 37) sowie rechtsseitig im inferioren Gyrus (BA 18, 19). Korrelation gibt es auch bilateral im Cingulum (BA 24, 31) und im Inselkortex (BA 13). Extrakortikal findet sich Korrelation beidseits im Claustrum, sowie rechtsseitig im Nucleus lentiformis, im Kleinhirn rechts anterior und posterior, links nur posterior.

VII.1.1.3.3 Parametrisch: USZ 1, USB 4 (Verzögerter Abruf) korreliert mit MMST, KL A
Keine Ergebnisse bei Anwendung des angegebenen Signifikanzniveaus.

VII.1.1.3.4 Parametrisch: USZ 2, USB 4 (Verzögerter Abruf) korreliert mit MMST, KL A
Es gibt nur ein Areal mit Korrelation zwischen Aktivierung und klinischem Test im superioren Anteil des rechten Temporallappens (BA 42).

VII.1.2 Untersuchungsbedingung 2 (Direkter Abruf)

Legende zur Auswertung <i>fMRT</i>			
BA	Brodman-Areal	PAT	LKS-Patienten
CDR-SOB	Clinical Dementia Rating - Sum of boxes	PROB	Gesunde Probanden
KL A	Korrekturlevel A	PROG	LKS-progrediente Patienten
KL B	Korrekturlevel B	STAB	LKS-stabile Patienten
KORR	Korrelationsanalyse	USB	Untersuchungsbedingung
MMST	Mini-Mental-Status-Test	USZ	Untersuchungszeitpunkt

VII.1.2.1 Gruppenanalysen: Gesunde Probanden vs. LKS-Patienten

VII.1.2.1.1 USZ 1, USB 2 (Unmittelbarer Abruf > Ruhe), Gesunde Probanden, KL A

Im rechten Lobus frontalis aktivieren das Cingulum (BA 32) und der mediale Anteil (BA 6), auf der linken frontalen Seite vor allem mittlere Anteile (BA 6), aber auch der Gyrus superior (BA 10) und die präzentrale Region (BA 9). Temporal fallen nur rechts Aktivierungen im mittleren (BA 21) und superioren Gyrus (BA 13, 39) auf. Im Parietallappen zeigt sich links Aktivierung im Precuneus (BA 7) und im Gyrus angularis (BA 39), rechts ebenfalls im Gyrus angularis (BA 39) und im supramarginalen Gyrus (BA 40). Im Okzipitallappen findet man nur links im lingualen Gyrus (BA 18) Aktivierung. Das Cingulum im limbischen Kortex zeigt rechts (BA 31, 32) wie links (BA 23, 32) aktivierte Regionen. Im Kleinhirn zeigt sich bilateral posterior, rechts auch anterior Aktivierung. Subkortikal aktiviert beidseits das Claustrum sowie rechts die Inselregion (BA 13).

VII.1.2.1.2 USZ 1, USB 2 (Unmittelbarer Abruf > Ruhe), LKS-Patienten, KL A

Im Frontallappen zeigen sich Aktivierungen links im inferioren (BA 47) und medialen Gyrus (BA 32), sowie rechts im mittleren (BA 6), inferioren (BA 47) und superioren Gyrus (BA 6). Temporal findet man nur rechts im mittleren (BA 21) und im supramarginalen Gyrus Aktivierung (BA 40). Parietal aktiviert nur links der Precuneus (BA 7) und rechts der inferiore Lobulus (BA 40). Im Lobus occipitalis gibt es bilateral im lingualen Gyrus (BA 17, 18) Aktivierung. Der limbische Kortex aktiviert auf der rechten Seite mit Cingulum (BA 24) und parahippokampal (BA 28), die Inselregion bilateral (BA 13). Subkortikal findet sich rechtshemisphärisch im Claustrum Aktivierung. Auch im Kleinhirn findet sich Aktivierung: bilateral im anterioren Lappen, links auch posterior.

VII.1.2.1.3 USZ 1, USB 2 (Unmittelbarer Abruf), Gesunde Probanden > LKS-Patienten, KL A

Keine Ergebnisse bei Anwendung des angegebenen Signifikanzniveaus.

VII.1.2.1.4 USZ 1, USB 2 (Unmittelbarer Abruf), LKS-Patienten > Gesunde Probanden, KL A

Keine Ergebnisse bei Anwendung des angegebenen Signifikanzniveaus.

VII.1.2.1.5 USZ 2, USB 2 (Unmittelbarer Abruf > Ruhe), Gesunde Probanden, KL A

Im Frontallappen finden sich auf der linken Seite Aktivierungen im präzentralen (BA 6), mittleren (BA 10) und medialen Gyrus (BA 9), auf der rechten Seite im präzentralen Gyrus (BA 6, 9), sowie im Cingulum (BA 32). Temporal fallen links Aktivierungen im superioren (BA 22, 39) und mittleren Gyrus (BA 22, 37) auf, sowie rechts im superioren Abschnitt (BA 13, 21, 22, 39). Der Lobus parietalis zeigt Aktivierung bilateral im Precuneus (BA 19), sowie links im inferioren Anteil (BA 7) und rechts superior (BA 7). Okzipital imponiert in der linken Hemisphäre der Cuneus (BA 19), auf der rechten Seite ebenfalls der Cuneus (BA 18) sowie der linguale (BA 17), der fusiforme (BA 19) und der mittlere okzipitale Gyrus (BA 18). Bilateral fallen Aktivierungen im Cingulum (BA 23, 24) sowie links parahippokampal auf (BA 13). Die Inselregion zeigt ebenfalls bilateral aktivierte Areale (BA 13), subkortikal aktiviert links das Claustrum und rechtes der Thalamus. Im Cerebellum zeigt sich beidseits anterior wie posterior Aktivierung.

VII.1.2.1.6 USZ 2, USB 2 (Unmittelbarer Abruf > Ruhe), LKS-Patienten, KL A

Kortikal gibt es eine Aktivierung im mittleren Gyrus des linken Frontallappens (BA 9). Außerdem findet sich Aktivierung in vorderen und hinteren Anteilen der rechten Kleinhirnhälfte.

VII.1.2.1.7 USZ 2, USB 2 (Unmittelbarer Abruf), Gesunde Probanden > LKS-Patienten, KL A

Keine Ergebnisse bei Anwendung des angegebenen Signifikanzniveaus.

VII.1.2.1.8 USZ 2, USB 2 (Unmittelbarer Abruf), LKS-Patienten > Gesunde Probanden, KL A

Keine Ergebnisse bei Anwendung des angegebenen Signifikanzniveaus.

VII.1.2.1.9 Paired-T-Test: Gesunde Probanden, USZ 1 > USZ 2, USB 2 (Unmittelbarer Abruf), KL B

Keine Ergebnisse bei Anwendung des angegebenen Signifikanzniveaus.

VII.1.2.1.10 Paired-T-Test: Gesunde Probanden, USZ 2 > USZ 1, USB 2 (Unmittelbarer Abruf), KL B

Keine Ergebnisse bei Anwendung des angegebenen Signifikanzniveaus.

VII.1.2.1.11 Paired-T-Test: LKS-Patienten, USZ 1 > USZ 2, USB 2 (Unmittelbarer Abruf), KL B

Keine Ergebnisse bei Anwendung des angegebenen Signifikanzniveaus.

VII.1.2.1.12 Paired-T-Test: LKS-Patienten, USZ 2 > USZ 1, USB 2 (Unmittelbarer Abruf), KL B

Keine Ergebnisse bei Anwendung des angegebenen Signifikanzniveaus.

VII.1.2.2 Subgruppenanalysen: LKS-stabil vs. LKS-progredient**VII.1.2.2.1 USZ 1, USB 2 (Unmittelbarer Abruf > Ruhe), LKS-stabil, KL B**

Im Frontallappen aktivieren linksseitig der präzentrale (BA 4, 6, 9), der mediale (BA 6, 8) und der inferiore Gyrus (BA 44), außerdem der parazentrale Lobulus (BA 5). Rechtsseitig findet sich Aktivierung ebenfalls im präzentralen (BA 6) und im inferioren Gyrus (BA 44), zusätzlich im mittleren Gyrus (BA 6, 10). Im Temporallappen gibt es links (BA 39) wie rechts (BA 21) aktive Areale im mittleren Gyrus, ausschließlich links aktiviert der superiore Gyrus (BA 22, 39, 42). Im Lobus parietalis gibt es links Aktivierungen im Gyrus postcentralis (BA 3, 43), außerdem im inferioren Lobulus (BA 40) und im Precuneus (BA 7). Rechtsseitig fällt im Parietallappen nur der Precuneus (BA 7) als aktiviertes Areal auf. Im Okzipitallappen erscheint linksseitig der Cuneus (BA 17, 30), rechtsseitig der linguale Gyrus (BA 18) aktiviert. Das Cingulum aktiviert links (BA 31) wie rechts (BA 24), im limbischen Kortex fällt links außerdem der parahippokampale (BA 27) Gyrus auf. Der insuläre Kortex (BA 13, 47) ist nur rechtsseitig aktiviert. Subkortikal gibt es bilateral Aktivierung im Nucleus lentiformis und im Thalamus. Im Kleinhirn finden sich bilateral in vorderen und hinteren Abschnitten aktivierte Regionen.

VII.1.2.2.2 USZ 1, USB 2 (Unmittelbarer Abruf > Ruhe), LKS-progredient, KL B

Im Frontallappen gibt es links aktivierte Areale im parazentralen Lobulus (BA 5), im präzentralen (BA 4, 6, 9), im medialen (BA 6, 8) und im inferioren (BA 44) Gyrus. Rechtsseitig frontal aktivieren der präzentrale (BA 6), der mittlere (BA 6, 10) sowie der inferiore (BA 44) Gyrus. Im

Temporallappen gibt es links im mittleren (BA 39) und superioren Gyrus (BA 22, 29, 42) Aktivierungen, auf der rechten Seite nur im mittleren Temporallappen (BA 21). Der Lobus parietalis aktiviert links inferioren Lobulus (BA 40), im postzentralen (BA 3, 43) und im supramarginalen Gyrus (BA 40) sowie bilateral im Precuneus (jeweils BA 7). Okzipital gibt es links Aktivierung im Cuneus (BA 17, 30) sowie rechts im ligualen Gyrus (BA 18). Im limbischen Kortex zeigen sich links aktivierte Areale im Cingulum (BA 31) und parahippokampal (BA 27), auf der rechten Seite ebenfalls im Cingulum (BA 24). Der insuläre Kortex zeigt sich nur rechtsseitig aktiviert (BA 13). Subkortikal imponieren bilateral der Thalamus und der Nucleus lentiformis. Das Kleinhirn ist beidseitig sowohl in anterioren als auch posterioren Arealen aktiv.

VII.1.2.2.3 USZ 1, USB 2 (Unmittelbarer Abruf), LKS-stabil > LKS-progredient, KL B

Keine Ergebnisse bei Anwendung des angegebenen Signifikanzniveaus.

VII.1.2.2.4 USZ 1, USB 2 (Unmittelbarer Abruf), LKS-progredient > LKS-stabil, KL B

Keine Ergebnisse bei Anwendung des angegebenen Signifikanzniveaus.

VII.1.2.2.5 USZ 2, USB 2 (Unmittelbarer Abruf > Ruhe), LKS-stabil, KL B

Keine Ergebnisse bei Anwendung des angegebenen Signifikanzniveaus.

VII.1.2.2.6 USZ 2, USB 2 (Unmittelbarer Abruf > Ruhe), LKS-progredient, KL B

Im Frontallappen zeigen sich linksseitig Aktivierungen im medialen (BA 6), mittleren (BA 6, 8, 9, 46), superioren (BA 8) und präzentralen (BA 4, 6) Gyrus sowie im parazentralen Lobulus (BA 31). Auf der rechten Seite gibt es Aktivierung im inferioren (BA 9), medialen (BA 9), mittleren (BA 6, 9, 10) und präzentralen (BA 4, 6) Gyrus. Im Temporallappen sind linksseitig Aktivierungen im inferioren (BA 20, 37), mittleren (BA 21) und superioren Gyrus (BA 22) zu finden. Rechtsseitig aktivieren temporal der superioren (BA 39, 41) und der transverse (BA 41) Gyrus. Im Parietallappen sind links Aktivierungen zu finden im inferioren (BA 40), postzentralen (BA 2) und supramarginalen Gyrus (BA 40) sowie im Precuneus (BA 7, 31). Rechtsseitig findet sich parietal Aktivierung im postzentralen Gyrus (BA 3) sowie im Precuneus (BA 39). Okzipital aktiviert beidseits der Cuneus (BA 17, 18, 19), links außerdem der mittlere Gyrus (BA 19). Im limbischen Kortex ist links das Cingulum (BA 24, 31, 32) sowie der parahippokampale Gyrus (BA 35) aktiviert, rechtsseitig nur das Cingulum (BA 24, 30, 32). Der insuläre Kortex (BA 13) ist beidseits aktiviert. Subkortikal aktiviert nur rechts das Claustrum. Im Kleinhirn sind in beiden Hemisphären in vorderen wie hinteren Anteilen aktive Regionen zu finden.

VII.1.2.2.7 USZ 2, USB 2 (Unmittelbarer Abruf), LKS-stabil > LKS-progredient, KL B

Keine Ergebnisse bei Anwendung des angegebenen Signifikanzniveaus.

VII.1.2.2.8 USZ 2, USB 2 (Unmittelbarer Abruf), LKS-progredient > LKS-stabil, KL B

Keine Ergebnisse bei Anwendung des angegebenen Signifikanzniveaus.

VII.1.2.2.9 Paired-T-Test: LKS-stabil, USZ 1 > USZ 2, USB 2 (Unmittelbarer Abruf), KL B

Keine Ergebnisse bei Anwendung des angegebenen Signifikanzniveaus.

VII.1.2.2.10 Paired-T-Test: LKS-stabil, USZ 2 > USZ 1, USB 2 (Unmittelbarer Abruf), KL B

Keine Ergebnisse bei Anwendung des angegebenen Signifikanzniveaus.

VII.1.2.2.11 Paired-T-Test: LKS-progredient, USZ 1 > USZ 2, USB 2 (Unmittelbarer Abruf), KL B

Keine Ergebnisse bei Anwendung des angegebenen Signifikanzniveaus.

VII.1.2.2.12 Paired-T-Test: LKS-progredient, USZ 2 > USZ 1, USB 2 (Unmittelbarer Abruf), KL B

Es findet sich nur einen Aktivierungsunterschied im linken Claustrum.

VII.1.2.3 Parametrische Korrelationsanalysen**VII.1.2.3.1 Parametrisch: USZ 1, USB 2 (Unmittelbarer Abruf) korreliert mit CDR-SOB, KL A**

Keine Ergebnisse bei Anwendung des angegebenen Signifikanzniveaus.

VII.1.2.3.2 Parametrisch: USZ 2, USB 2 (Unmittelbarer Abruf) korreliert mit CDR-SOB, KL A

Keine Ergebnisse bei Anwendung des angegebenen Signifikanzniveaus.

VII.1.2.3.3 Parametrisch: USZ 1, USB 2 (Unmittelbarer Abruf) korreliert mit MMST, KL A

Keine Ergebnisse bei Anwendung des angegebenen Signifikanzniveaus

VII.1.2.3.4 Parametrisch: USZ 2, USB 2 (Unmittelbarer Abruf) korreliert mit MMST, KL A

Keine Ergebnisse bei Anwendung des angegebenen Signifikanzniveaus.

VII.1.3 Untersuchungsbedingung 1 (Lernen)

Legende zur Auswertung <i>fMRT</i>			
BA	Brodman-Areal	PAT	LKS-Patienten
CDR-SOB	Clinical Dementia Rating - Sum of boxes	PROB	Gesunde Probanden
KL A	Korrekturlevel A	PROG	LKS-progrediente Patienten
KL B	Korrekturlevel B	STAB	LKS-stabile Patienten
KORR	Korrelationsanalyse	USB	Untersuchungsbedingung
MMST	Mini-Mental-Status-Test	USZ	Untersuchungszeitpunkt

VII.1.3.1 Gruppenanalysen: Gesunde Probanden vs. LKS-Patienten

VII.1.3.1.1 USZ 1, USB 1 (Lernen > Ruhe), Gesunde Probanden, KL A

Es zeigen sich signifikante Aktivierungen beidseits im Frontallappen, links im mittleren und superioren Abschnitt des Frontallappens (BA 9, 10), rechts im mittleren und im medialen Gyrus (BA 8, 9). Im Temporallappen gibt es rechts im superioren Gyrus (BA 13, 22, 41) sowie links im mittleren (BA 37), inferioren, (BA 20) superioren (BA 21, 22) und fusiformen (BA 37) Anteil signifikante Aktivierungen. Parietal aktiviert die Gruppe rechts inferior (BA 40) sowie im Precuneus (BA 7, 31), auf der linken Seite ebenfalls im inferioren Lobulus (BA 40) sowie im Precuneus (BA 7). Okzipital treten nur in der linken Hemisphäre Aktivierungen auf (BA 17, 18). Ebenfalls linksseitig gibt es Aktivierungen im Cingulum (BA 23, 24). Subkortikal aktivieren linksseitig Areale im Thalamus, Caudatus und Claustrum sowie im posterioren Anteil des Cerebellums. Rechts aktivieren Thalamus und die Inselregion sowie der posteriore Anteil des Kleinhirns.

VII.1.3.1.2 USZ 1, USB 1 (Lernen > Ruhe), LKS-Patienten, KL A

Es finden sich im Frontallappen Aktivierungen linksseitig im präzentralen (BA 4, 6), inferioren (BA 9) und medialen Gyrus (BA 6), auf der rechten Seite im superioren Gyrus (BA 6). Ausschließlich auf der linken Hirnseite gibt es Aktivierungen im mittleren und superioren Anteil des Temporallappens (BA 39). Parietal imponiert ebenfalls nur linksseitig der anguläre Gyrus (BA 39). Der insuläre Kortex ist rechts wie links aktiviert (BA 13), das Claustrum nur rechts.

VII.1.3.1.3 USZ 1, USB 1 (Lernen), Gesunde Probanden > LKS-Patienten, KL A

Keine Ergebnisse bei Anwendung des angegebenen Signifikanzniveaus.

VII.1.3.1.4 USZ 1, USB 1 (Lernen), LKS-Patienten > Gesunde Probanden, KL A

Keine Ergebnisse bei Anwendung des angegebenen Signifikanzniveaus.

VII.1.3.1.5 USZ 2, USB 1 (Lernen > Ruhe), Gesunde Probanden, KL A

Es zeigen sich Aktivierungen beidseits im frontalen Lobus, links im mittleren, medialen (BA 9) und superioren Gyrus (BA 10), rechts im medialen Anteil (BA 6). Temporal erscheint nur die rechte Hemisphäre signifikant zu aktivieren, im superioren (BA 22, 41, 42) Gyrus. Im Lobus parietalis zeigen bilateral die inferioren Gyri (BA 7, 40) und jeweils der Precuneus Aktivierungen (BA 19). Der rechte Okzipitallappen aktiviert mit mittlerem und fusiformem Gyrus (BA 18). Zusätzlich erscheinen mit Aktivierungen in der rechten Hemisphere das Cingulum (BA 24) sowie der Thalamus. Im Kleinhirn ist rechts anterior ein aktiviertes Areal auszumachen.

VII.1.3.1.6 USZ 2, USB 1 (Lernen > Ruhe), LKS-Patienten, KL A

Linkshemisphärisch imponieren im Frontallappen mittlerer (BA 10, 46), medialer (BA 6) und präzentraler (BA 4, 6, 9) Gyrus. Rechtsseitig aktiviert der Frontallappen in mittlerem (BA 10), medialem (BA 6) und superiorem (BA 10) Gyrus. Im Lobus temporalis aktivieren rechts wie links die mittleren und superioren Gyri (BA 22), außerdem auf der linken Seite der Gyrus angularis (BA 39). Parietal findet sich links ein aktives Areal mit superiorem Anteil (BA 7), Precuneus (BA 19) und Gyrus angularis (BA 39). Subkortikal findet sich linksseitig noch eine Aktivierung im Claustrum.

VII.1.3.1.7 USZ 2, USB 1 (Lernen), Gesunde Probanden > LKS-Patienten, KL A

Kortikal zeigt sich nur links ein signifikantes Areal im fusiformen Gyrus, das sich vom Temporal- (BA 19) bis in den Okzipitallappen (BA 37) erstreckt. Außerdem zeigt sich Aktivierungsunterschied im posterioren Lobus des rechtshemisphärischen Cerebellums.

VII.1.3.1.8 USZ 2, USB 1 (Lernen), LKS-Patienten > Gesunde Probanden, KL A

Keine Ergebnisse bei Anwendung des angegebenen Signifikanzniveaus.

VII.1.3.1.9 Paired-T-Test: Gesunde Probanden, USZ 1 > USZ 2, USB 1 (Lernen), KL B

Keine Ergebnisse bei Anwendung des angegebenen Signifikanzniveaus.

VII.1.3.1.10 Paired-T-Test: LKS-Patienten, USZ 1 > USZ 2, USB 1 (Lernen), KL B

Keine Ergebnisse bei Anwendung des angegebenen Signifikanzniveaus.

VII.1.3.1.11 Paired-T-Test: Gesunde Probanden, USZ 2 > USZ 1, USB 1 (Lernen), KL B

Keine Ergebnisse bei Anwendung des angegebenen Signifikanzniveaus.

VII.1.3.1.12 Paired-T-Test: LKS-Patienten, USZ 2 > USZ 1, USB 1 (Lernen), KL B

Keine Ergebnisse bei Anwendung des angegebenen Signifikanzniveaus.

VII.1.3.2 Subgruppenanalysen: LKS-stabil vs. LKS-progredient**VII.1.3.2.1 USZ 1, USB 1 (Lernen > Ruhe), LKS-stabil, KL B**

Im Frontallappen aktiviert linksseitig der präzentrale Gyrus (BA 4, 6). Temporal ist ebenfalls linksseitig ein aktives Areal im superioren Gyrus (BA 22).

VII.1.3.2.2 USZ 1, USB 1 (Lernen > Ruhe), LKS-progredient, KL B

In der rechten Hemisphäre aktiviert ein Areal im insulären Kortex (BA 13).

VII.1.3.2.3 USZ 1, USB 1 (Lernen), LKS-stabil > LKS-progredient, KL B

Keine Ergebnisse bei Anwendung des angegebenen Signifikanzniveaus.

VII.1.3.2.4 USZ 1, USB 1 (Lernen), LKS-progredient > LKS-stabil, KL B

Keine Ergebnisse bei Anwendung des angegebenen Signifikanzniveaus.

VII.1.3.2.5 USZ 2, USB 1 (Lernen > Ruhe), LKS-stabil, KL B

Keine Ergebnisse bei Anwendung des angegebenen Signifikanzniveaus.

VII.1.3.2.6 USZ 2, USB 1 (Lernen > Ruhe), LKS-progredient, KL B

Im Frontallappen aktivieren linksseitig der präzentrale (BA 6), der mediale (BA 8), der inferiore (BA 44) Gyrus sowie der superioren Gyrus (BA 6). Auf der rechten Seite sind der mediale (BA 8) und mittlere Gyrus (BA 10) aktiviert. Temporal gibt es nur links ein aktiviertes Areal im superioren Gyrus (BA 22).

VII.1.3.2.7 USZ 2, USB 1 (Lernen), LKS-stabil > LKS-progredient, KL B

Keine Ergebnisse bei Anwendung des angegebenen Signifikanzniveaus.

VII.1.3.2.8 USZ 2, USB 1 (Lernen), LKS-progredient > LKS-stabil, KL B

Keine Ergebnisse bei Anwendung des angegebenen Signifikanzniveaus.

VII.1.3.2.9 Paired-T-Test: LKS-stabil, USZ 1 > USZ 2, USB 1 (Lernen), KL B

Im linken Temporallappen zeigen sich Aktivierungsdifferenzen im supramarginalen (BA 40) und im superioren (BA 39) Gyrus. Auch der linke Parietallappen birgt im supramarginalen Gyrus (BA 40) eine Aktivierungsdifferenz. Der insuläre Kortex ist linkshemisphärisch mit einer

Aktivierungsdifferenz vertreten (BA 13), sowie subkortikal das Claustrum. Im Kleinhirn gibt es rechtsseitig in hinteren Anteilen signifikante Aktivierungsunterschiede.

VII.1.3.2.10 Paired-T-Test: LKS-stabil, USZ 2 > USZ 1, USB 1 (Lernen), KL B

Keine Ergebnisse bei Anwendung des angegebenen Signifikanzniveaus.

VII.1.3.2.11 Paired-T-Test: LKS-progredient, USZ 1 > USZ 2, USB 1 (Lernen), KL B

Keine Ergebnisse bei Anwendung des angegebenen Signifikanzniveaus.

VII.1.3.2.12 Paired-T-Test: LKS-progredient, USZ 2 > USZ 1, USB 1 (Lernen), KL B

Keine Ergebnisse bei Anwendung des angegebenen Signifikanzniveaus.

VII.1.3.3 Parametrische Korrelationsanalysen

VII.1.3.3.1 Parametrisch: USZ 1, USB 1 (Lernen) korreliert mit CDR-SOB, KL A

Keine Ergebnisse bei Anwendung des angegebenen Signifikanzniveaus.

VII.1.3.3.2 Parametrisch: USZ 2, USB 1 (Lernen) korreliert mit CDR-SOB, KL A

Keine Ergebnisse bei Anwendung des angegebenen Signifikanzniveaus.

VII.1.3.3.3 Parametrisch: USZ 1, USB 1 (Lernen) korreliert mit MMST, KL A

Keine Ergebnisse bei Anwendung des angegebenen Signifikanzniveaus.

VII.1.3.3.4 Parametrisch: USZ 2, USB 1 (Lernen) korreliert mit MMST, KL A

Korrelation zwischen MMST-Wert und BOLD-Aktivierung zeigt sich im Temporallappen links im fusiformen Gyrus (BA 37) sowie rechts im mittleren Gyrus (BA 37). Parietal gibt es rechts inferior und postzentral (jeweils BA 40) Korrelation. Im okzipitalen Kortex erscheint nur rechts der mittlere Gyrus als ein Korrelationsareal (BA 19). Im Kleinhirn gibt es rechts anterior und posterior Korrelationsareale, links nur posterior.

VII.1.4 Untersuchungsbedingung 3 (Rechnen)

Legende zur Auswertung <i>fMRT</i>			
BA	Brodman-Areal	PAT	LKS-Patienten
CDR-SOB	Clinical Dementia Rating - Sum of boxes	PROB	Gesunde Probanden
KL A	Korrekturlevel A	PROG	LKS-progrediente Patienten
KL B	Korrekturlevel B	STAB	LKS-stabile Patienten
KORR	Korrelationsanalyse	USB	Untersuchungsbedingung
MMST	Mini-Mental-Status-Test	USZ	Untersuchungszeitpunkt

VII.1.4.1 Gruppenanalysen: Gesunde Probanden vs. LKS-Patienten

VII.1.4.1.1 USZ 1, USB 3 (Rechnen > Ruhe), Gesunde Probanden, KL A

In der Rechenbedingung gibt es rechtsseitig im präzentralen Gyrus des Frontallappens (BA 6) Aktivierungen, links im medialen frontalen Gyrus (BA 6). Der Temporallappen fällt nur rechts mit Aktivierungen im mittleren und im fusiformen Gyrus auf (BA 37). Parietal hingegen findet sich nur Aktivierung in der rechten Hemisphäre, genauer im inferioren Lobulus (BA 40) und im Precuneus (BA 7). Das Cingulum (BA 23) aktiviert auf der linken Seite. Rechtsseitig fällt die Aktivierung des Cuneus im okzipitalen Lobus auf (BA 17). Ebenfalls rechts findet sich im insulären Cortex ein aktives Areal (BA 13). Im Kleinhirn aktiviert in der linken Hälfte der posteriore Lobus, rechts ein anteriorer Anteil.

VII.1.4.1.2 USZ 1, USB 3 (Rechnen > Ruhe), LKS-Patienten, KL A

Im frontalen Lobus findet sich bilateral im präzentralen Gyrus (BA 6) Aktivierung, links auch im medialen und rechts im superioren Gyrus (jeweils BA 6). Im Temporallappen ist nur auf der rechten Hirnseite signifikante Aktivität in inferiorem (BA 20), mittlerem (BA 21, 39) und fusiformen (BA 37) Anteil zu messen. Im Lobus parietalis finden sich nur links im inferioren und postzentralen Gyrus Aktivierungen (BA 40). Okzipital findet sich nur rechtshemisphärisch eine aktivierte Region im Cuneus (BA 7). Der insuläre Kortex zeigt bilateral Aktivierungen (BA 13), das Cingulum im limbischen Kortex nur linksseitig (BA 24).

Subkortikal aktiviert die linke Gehirnhälfte im Thalamus und im Putamen, rechts zeigt sich Aktivierung nur im Claustrum. In der rechten Hälfte des Kleinhirns zeigen sich in anterioren und posterioren Abschnitten Aktivierungen.

VII.1.4.1.3 USZ 1, USB 3 (Rechnen), Gesunde Probanden > LKS-Patienten, KL A

Keine Ergebnisse bei Anwendung des angegebenen Signifikanzniveaus.

VII.1.4.1.4 USZ 1, USB 3 (Rechnen), LKS-Patienten > Gesunde Probanden, KL A

Keine Ergebnisse bei Anwendung des angegebenen Signifikanzniveaus.

VII.1.4.1.5 USZ 2, USB 3 (Rechnen > Ruhe), Gesunde Probanden, KL A

Im Frontallappen aktivieren bilateral der mittlere Gyrus (BA 9), rechtsseitig der präzentrale Gyrus (BA 6, 44). Temporal sind keine signifikanten Aktivierungen zu verzeichnen. Im Lobus parietalis fällt nur links der inferiore Gyrus (BA 40) auf. Okzipital ebenfalls zeigt sich ebenfalls links inferior Aktivierung (BA 18). Cingulum (BA 23, 24, 31) und Inselkortex (BA 13) imponieren in der linken Hemisphäre. Subkortikal zeigen sich in Thalamus und Nucleus lentiformis bilateral Aktivierungen, links auch im Claustrum. Die linke Kleinhirnhälfte aktiviert in anterioren und posterioren Abschnitten.

VII.1.4.1.6 USZ 2, USB 3 (Rechnen > Ruhe), LKS-Patienten, KL A

Frontal zeigt sich nur auf der rechten Seite im präzentralen Gyrus ein Aktivierungsareal (BA 4). Temporal ist kein Areal aktiv. Im Parietallappen erscheint links der supramarginale Gyrus (BA 40) als aktive Zone. Der Okzipitallappen aktiviert links im Gyrus lingualis (BA 18, 19) sowie rechts im Cuneus (BA 18). Im Kleinhirn zeigen sich aktive Areale bilateral im vorderen Bereich sowie rechts auch posterior.

VII.1.4.1.7 USZ 2, USB 3 (Rechnen), Gesunde Probanden > LKS-Patienten, KL A

Keine Ergebnisse bei Anwendung des angegebenen Signifikanzniveaus.

VII.1.4.1.8 USZ 2, USB 3 (Rechnen), LKS-Patienten > Gesunde Probanden, KL A

Keine Ergebnisse bei Anwendung des angegebenen Signifikanzniveaus.

VII.1.4.1.9 Paired-T-Test: Gesunde Probanden, USZ 1 > USZ 2, USB 3 (Rechnen), KL B

Keine Ergebnisse bei Anwendung des angegebenen Signifikanzniveaus.

VII.1.4.1.10 Paired-T-Test: Gesunde Probanden, USZ 2 > USZ 1, USB 3 (Rechnen), KL B

Im linken Frontallappen fallen Areale mit Aktivierungsdifferenz zwischen den beiden Messzeitpunkten im präzentralen (BA 6) und inferioren frontalen Gyrus (BA 9) auf. Der Lobus parietalis zeigt ebenfalls links Aktivierungsunterschiede im postzentralen Gyrus (BA 2) und im Precuneus (BA 19), außerdem im inferioren Lobulus (BA 40). Der Temporallappen zeigt nur links im supramarginalen Gyrus (BA 40) eine Aktivierungsdifferenz. In der rechten Hemisphäre zeigen sich im Okzipitallappen Aktivierungsunterschiede im fusiformen (BA 19) und lingualen

(BA 17) okzipitalen Gyrus. Das Kleinhirn zeigt in einer rechts posterioren Region ebenfalls Aktivierungsdifferenz.

VII.1.4.1.11 Paired-T-Test: LKS-Patienten, USZ 1 > USZ 2, USB 3 (Rechnen), KL B

Keine Ergebnisse bei Anwendung des angegebenen Signifikanzniveaus.

VII.1.4.1.12 Paired-T-Test: LKS-Patienten, USZ 2 > USZ 1, USB 3 (Rechnen), KL B

Keine Ergebnisse bei Anwendung des angegebenen Signifikanzniveaus.

VII.1.4.2 Subgruppenanalysen: LKS-stabil vs. LKS-progredient

VII.1.4.2.1 USZ 1, USB 3 (Rechnen > Ruhe), LKS-stabil, KL B

Im Frontallappen erscheinen keine aktivierten Areale. Temporal aktivieren rechts der superiore (BA 39) und der inferiore (BA 37) Gyrus. Parietal ist bilateral der inferiore Lobulus aktiviert (jeweils BA 40) sowie linksseitig der superiore (BA 7) und rechts der Precuneus (BA 7). Im limbischen Kortex ist linksseitig das Cingulum aktiv (BA 24). Subkortikal aktiviert rechts das Claustrum und der Nucleus lentiformis.

VII.1.4.2.2 USZ 1, USB 3 (Rechnen > Ruhe), LKS-progredient, KL B

Im Frontallappen aktivieren links Areale im präzentralen Gyrus (BA 9) und im mittleren frontalen Gyrus (BA 6, 9), rechts im superioren frontalen Gyrus (BA 6). Temporal findet sich nur linksseitig superior (BA 39) eine aktive Region. Parietal aktiviert ausschließlich rechts der Precuneus (BA 7) sowie der Gyrus angularis (BA 39). Okzipital ist der Precuneus bilateral aktiviert (BA 31), links auch der Cuneus (BA 18). Im Kleinhirn findet sich nur links posterior eine aktive Region.

VII.1.4.2.3 USZ 1, USB 3 (Rechnen), LKS-stabil > LKS-progredient, KL B

Keine Ergebnisse bei Anwendung des angegebenen Signifikanzniveaus.

VII.1.4.2.4 USZ 1, USB 3 (Rechnen), LKS-progredient > LKS-stabil, KL B

Keine Ergebnisse bei Anwendung des angegebenen Signifikanzniveaus.

VII.1.4.2.5 USZ 2, USB 3 (Rechnen > Ruhe), LKS-stabil, KL B

Im Frontallappen zeigen sich linksseitig Aktivierungen im inferioren (BA 44) und superioren Gyrus (BA 6). Rechtsseitig lassen sich Aktivierungen im inferioren (BA 44) und präzentralen (BA 4) Gyrus finden. Temporal gibt es eine Aktivierung im BA 39, die keinem Gyrus eindeutig zugerechnet werden kann. Parietal aktivieren linksseitig der inferiore (BA 40), superiore (BA 7),

postzentrale (BA 40) und supramarginale (BA 40) Gyrus. Rechts parietal gibt es Aktivierungen im inferioren (BA 40), superioren (BA 7) und postzentralen (BA 2) Gyrus sowie im Precuneus (BA 7). Im limbischen Kortex aktiviert links (BA 24) wie rechts (BA 31) das Cingulum. Der insuläre Kortex (BA 13) ist linksseitig aktiviert. Ebenfalls linksseitig aktiviert der Thalamus. Das Kleinhirn zeigt Aktivierung auf der linken Seite im anterioren, rechtshemisphärisch im posterioren Anteil.

VII.1.4.2.6 USZ 2, USB 3 (Rechnen > Ruhe), LKS-progredient, KL B

Im Frontallappen zeigen sich links aktivierte Areale im inferioren (BA 9, 46), mittleren (BA 10) und präzentralen (BA 4, 6) Gyrus. Rechts frontal sind Areal im inferioren (BA 47), mittleren (BA 6) und superioren (BA 9) Gyrus aktiviert. Im Temporallappen zeigen sich bilateral Aktivierungen im superioren Gyrus (BA 13). Parietal fallen links Regionen supramarginal (BA 40) auf, auf der rechten Seite der postzentrale Gyrus (BA 40). Okzipital aktiviert der Cuneus links (BA 18), rechts der linguale Gyrus (BA 18). Im limbischen Kortex aktiviert links (BA 32) wie rechts (BA 31, 32) das Cingulum, linksseitig außerdem der parahippokampale Gyrus (BA 28). Subkortikal finden sich beidseits Aktivierungen im Thalamus und Caudatus, rechtsseitig außerdem im Claustrum und Nucleus lentiformis. Im Kleinhirn finden sich nur links anterior wie posterior Aktivierungen.

VII.1.4.2.7 USZ 2, USB 3 (Rechnen), LKS-stabil > LKS-progredient, KL B

Keine Ergebnisse bei Anwendung des angegebenen Signifikanzniveaus.

VII.1.4.2.8 USZ 2, USB 3 (Rechnen), LKS-progredient > LKS-stabil, KL B

Keine Ergebnisse bei Anwendung des angegebenen Signifikanzniveaus.

VII.1.4.2.9 Paired-T-Test: LKS-stabil, USZ 1 > USZ 2, USB 3 (Rechnen), KL B

Keine Ergebnisse bei Anwendung des angegebenen Signifikanzniveaus.

VII.1.4.2.10 Paired-T-Test: LKS-stabil, USZ 2 > USZ 1, USB 3 (Rechnen), KL B

Die Aktivierungsunterschiede zwischen den Messzeitpunkten finden sich im linken parietalen Kortex. Sie sind lokalisiert im supramarginalen Gyrus (BA 40) sowie im inferioren parietalen Lobulus (BA 7).

VII.1.4.2.11 Paired-T-Test: LKS-progredient, USZ 1 > USZ 2, USB 3 (Rechnen), KL B

Keine Ergebnisse bei Anwendung des angegebenen Signifikanzniveaus.

VII.1.4.2.12 Paired-T-Test: LKS-progredient, USZ 2 > USZ 1, USB 3 (Rechnen), KL B

Keine Ergebnisse bei Anwendung des angegebenen Signifikanzniveaus.

VII.1.4.3 Parametrische Korrelationsanalysen**VII.1.4.3.1 Parametrisch: USZ 1, USB 3 (Rechnen) korreliert mit CDR-SOB, KL A**

Es zeigt sich Korrelation zwischen der BOLD-Aktivierung und dem CDR-SOB-Wert im mittleren Gyrus des linken Temporallappens (BA 37).

VII.1.4.3.2 Parametrisch: USZ 2, USB 3 (Rechnen) korreliert mit CDR-SOB, KL A

Keine Ergebnisse bei Anwendung des angegebenen Signifikanzniveaus.

VII.1.4.3.3 Parametrisch: USZ 1, USB 3 (Rechnen) korreliert mit MMST, KL A

Keine Ergebnisse bei Anwendung des angegebenen Signifikanzniveaus.

VII.1.4.3.4 Parametrisch: USZ 2, USB 3 (Rechnen) korreliert mit MMST, KL A

Keine Ergebnisse bei Anwendung des angegebenen Signifikanzniveaus.

VII.2 Ergebnisse VBM-Analysen

Legende zur Auswertung VBM			
BA	Brodman-Areal	PROB	Gesunde Probanden
CDR-SOB	Clinical Dementia Rating - Sum of boxes	PROG	LKS-progrediente Patienten
Interaktion	Gruppenvergleich des Verlaufs	STAB	LKS-stabile Patienten
KORR	Korrelationsanalyse	Transversal	Querschnittsvergleich
MMST	Mini-Mental-Status-Test	USB	Untersuchungsbedingung
PAT	LKS-Patienten	USZ	Untersuchungszeitpunkt

VII.2.1 Transversal 1 (Gruppenvergleich Gesunde Probanden > LKS-Patienten; USZ1)

Die Gruppe der gesunden Probanden zeigt eine höhere Dichte an grauer Substanz in zahlreichen kortikalen Arealen. Im linken Frontallappen zeigen sich Dichteunterschiede zwischen den beiden Untersuchungsgruppen im mittleren (BA 6, 9, 11), im präzentralen (BA 6, 9) und im superioren (BA 11) frontalen Gyrus. Rechtshemisphärisch zeigen sich im Frontallappen Dichteunterschiede im mittleren (BA 8), medialen (BA 6, 10) und superioren (BA 8, 9) Gyrus. Im Temporallappen zeigt sich linksseitig Dichteunterschied im inferioren (BA 20), mittleren (BA 37), superioren (BA 39) und fusiformen (BA 37) Gyrus. Auf der rechten Hirnseite gibt es temporal Gruppenunterschiede im mittleren (BA 21) und superioren (BA 39) Gyrus. Parietal zeigen sich die strukturellen Unterschiede linksseitig im postzentralen (BA 2) und supramarginalen (BA 40) Gyrus, im inferioren parietalen Lobulus (BA 40) und im Precuneus (BA 7, 19). Auf der rechten Seite differieren die Gruppen parietal im postzentralen Gyrus (BA 2, 5) und im inferioren Lobulus (BA 40). Okzipital zeigen sich Unterschiede in der linken Hemisphäre im mittleren (BA 18) und inferioren Gyrus (BA 18, 37). Rechts okzipital gibt es einen Dichteunterschied im Precuneus (BA 31). Im limbischen Lobus fallen Dichteunterschiede bilateral in den Amygdala auf, links außerdem parahippokampal (BA 28, 34), rechts im anterioren Cingulum (BA 32).

VII.2.2 Transversal 2 (Gruppenvergleich Gesunde Probanden > LKS-Patienten; USZ 2)

Zum zweiten Untersuchungszeitpunkt zeigt die Gruppe der LKS-Patienten im Vergleich zur Gruppe der gesunden Probanden ebenfalls geringere Dichte an grauer Masse in einigen Hirnregionen. Dichteunterschiede stellen sich dar im rechten parietalen Lobus im Precuneus (BA 19). Der parahippokampale Gyrus im limbischen Kortex zeigt auf der rechten Hirnseite ein Cluster mit Substanzverlust (BA 28, 34 und Amygdala).

VII.2.3 Interaktion (Längsschnittverlauf Gesunde Probanden > LKS-Patienten)

In einem Kontrast, der den Dichteverlust im Verlauf zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten darstellt, zeigt die Gruppe der LKS-Patienten einen stärkeren Verlust an grauer Substanz als die Gruppe der gesunden Probanden im linken parahippokampalen Kortex in den Amygdala sowie bilateral im Kleinhirn.

VII.2.4 Interaktion alternativ (Längsschnittverlauf LKS-Patienten > Gesunde Probanden)

Im Verlauf zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten zeigen sich auch Areale, in denen die Gruppe der LKS-Patienten weniger an grauer Substanz verliert als die Gruppe der gesunden Probanden. Jeweils rechtshemisphärisch zählen dazu Areale im inferioren Gyrus des Frontallappens (BA 47) und im superioren Gyrus des Temporallappens (BA 38).

VII.3 Ergebnisse Klinische Tests

Tab. VII.1 CDR-SOB und MMST (Durchschnittswerte, SD in Klammern)

	Gesamt	PROB	PAT	STAB	PROG
CDR-SOB USZ1	1,38 (1,45)	0 (0)	2,36 (1,1)	2,21 (0,95)	2,17 (1,03)
CDR-SOB USZ2	1,85 (2)	0 (0)	3,18 (1,59)	2,5 (1,26)	3,75 (1,81)
Differenz CDR-SOB USZ2-USZ1	0,48 (0,97)	0 (0)	0,82 (1,17)	0,29 (0,91)	1,58 (1,16)
MMST USZ1	28,54 (1,53)	29,6 (0,7)	27,79 (1,53)	28 (1,63)	27,83 (1,47)
MMST USZ2	27,71 (2,74)	29,7 (0,48)	26,29 (2,81)	27,86 (1,77)	24,5 (3,08)
Differenz MMST USZ2-USZ1	-0,83 (1,95)	0,1 (0,88)	-1,5 (2,24)	-0,14 (1,07)	-3,33 (2,16)

Legende Tab. VII.1: PAT: LKS-Patienten; PROG: progrediente LKS-Patienten; PROB: Gesunde Probanden; SD: Standardabweichung; STAB: stabile LKS-Patienten; USZ: Untersuchungszeitpunkt

Tab VII.2 Wortlistenlänge, erfolgreicher Abruf und Fehlerquote (Durchschnittswerte, SD in Klammern)

	Gesamt	PROB	PAT	STAB	PROG
Wortlistenlänge	5,17 (1,05)	5,9 (0,88)	4,64 (0,84)	4,86 (1,07)	4,5 (0,55)
Erfolgsrate USZ1	2,73 (2,2)	4,75 (1,54)	1,69 (1,61)	2,07 (1,88)	1,25 (1,25)
Erfolgsrate USZ1 / Wortlistenlänge	0,49 (0,34)	0,79 (0,13)	0,34 (0,3)	0,39 (0,32)	0,28 (0,3)
Erfolgsrate USZ2	2,78 (2,54)	4,7 (2,07)	0,85 (1,06)	1,4 (1,29)	0,3 (0,27)
Erfolgsrate USZ2 / Wortlistenlänge	0,49 (0,4)	0,76 (0,31)	0,19 (0,22)	0,31 (0,26)	0,07 (0,06)
Fehlerquote USZ1	0,47 (0,63)	0,43 (0,6)	0,5 (0,67)	0,43 (0,73)	0,63 (0,75)
Fehlerquote USZ2	0,68 (0,95)	0,35 (0,67)	1 (1,11)	0,5 (0,71)	1,4 (1,39)

Legende Tab. VII.2: PAT: LKS-Patienten; PROG: progrediente LKS-Patienten; PROB: Gesunde Probanden; SD: Standardabweichung; STAB: stabile LKS-Patienten; USZ: Untersuchungszeitpunkt