

**Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
der Technischen Universität München  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. J. Förstl**

**Unterschiede in den zerebralen Aktivierungsmustern während einer Lernaufgabe bei Patienten mit amnestischer leichter kognitiver Störung im Vergleich zu gesunden Kontrollen untersucht mittels fMRT**

**Ivayla Valentinova Patrikova**

**Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines**

**Doktors der Medizin**

**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 01.10.2014 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin der Technischen Universität München am 16.09.2015 angenommen.**

## Danksagung

*An dieser Stelle möchte ich mich zunächst bei meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. Alexander Kurz sowie bei meinem Mentor Dr. Christian Sorg für die geleistete Unterstützung bei der Gestaltung dieser Arbeit bedanken.*

*Herzlichen Dank an meine Familie für ihre Güte, das stets für mich Dasein und die unentwegte Unterstützung.*

*Meinen Großeltern.*

<b>I. EINLEITUNG</b> .....	<b>11</b>
<b>1. Funktionelle Magnetresonanztomographie und BOLD-Effekt</b> .....	<b>14</b>
<b>1.1. Funktionelle Magnetresonanztomographie</b> .....	<b>14</b>
<b>1.1.1. Prinzip der fMRT</b> .....	<b>15</b>
<b>1.1.2. MR-Messesequenzen</b> .....	<b>18</b>
<b>1.2. Der BOLD-Effekt</b> .....	<b>19</b>
<b>1.3. Präprozessieren von fMRT-Daten</b> .....	<b>23</b>
<b>1.4. Statistische fMRT-Datenanalyse</b> .....	<b>24</b>
<b>2. Demenz vom Alzheimer Typ</b> .....	<b>25</b>
<b>2.1. Epidemiologie</b> .....	<b>25</b>
<b>2.2. Risikofaktoren</b> .....	<b>26</b>
<b>2.3. Genetik</b> .....	<b>26</b>
<b>2.3.1. Familiäre Form der DAT</b> .....	<b>26</b>
<b>2.3.2. Sporadische Form der DAT</b> .....	<b>27</b>
<b>2.4. Pathogenese</b> .....	<b>27</b>
<b>2.5. Klinik</b> .....	<b>29</b>
<b>2.5.1. Diagnose</b> .....	<b>29</b>
<b>2.5.1.1. MRT</b> .....	<b>31</b>
<b>2.5.1.2. PET</b> .....	<b>31</b>
<b>2.5.1.3. Biomarker des Liquor cerebrospinalis</b> .....	<b>32</b>
<b>3. Leichte kognitive Störung</b> .....	<b>32</b>
<b>3.1. Einführung des Konzepts</b> .....	<b>32</b>
<b>3.2. Kognitive Defizite der a-LKS</b> .....	<b>35</b>
<b>3.3. Neuronale Basis der amnestischen Variante der LKS</b> .....	<b>36</b>
<b>3.4. Bedeutung der cerebralen Bildgebung für die Diagnose einer LKS</b> .....	<b>37</b>
<b>3.4.1. Einführung</b> .....	<b>37</b>
<b>3.4.2. Befunde der strukturellen Bildgebung in LKS und früher AD</b> .....	<b>37</b>
<b>3.4.2.1. Medialer Temporallappen (MTL)</b> .....	<b>37</b>
<b>3.4.2.2. Temporoparietaler Assoziationscortex</b> .....	<b>38</b>
<b>3.4.2.3. Posteriores Cingulum</b> .....	<b>38</b>
<b>4. Das menschliche Gedächtnis</b> .....	<b>40</b>
<b>4.1. Gedächtnisarten</b> .....	<b>40</b>
<b>4.2. Das Gedächtnis im Alter</b> .....	<b>41</b>

4.3.	Gedächtnisprozesse .....	42
4.4.	Einflußfaktoren auf Enkodierung und Retrieval .....	44
4.4.1.	Aufmerksamkeit .....	44
4.4.2.	Motivation .....	45
4.4.3.	Kontext.....	45
4.4.4.	Geschlechtsspezifische Unterschiede.....	45
4.5.	Bildgebende Studien.....	45
<b>II. EXPERIMENTELLER TEIL .....</b>		<b>47</b>
1.	Fragestellung.....	47
2.	Materialien und Methoden .....	47
2.1.	Versuchsteilnehmer .....	47
2.2.	Untersuchungsstruktur und –ablauf.....	50
2.3.	fMRT-Datenerfassung .....	51
2.4.	Präprozessieren von fMRT-Daten .....	51
2.5.	Statistische fMRT-Datenauswertung .....	52
3.	Ergebnisse .....	53
3.1.	Einprägen vs. BL .....	54
3.1.1.	Gesunde Kontrollen (GK) .....	54
3.1.2.	Patienten mit a-LKS .....	54
3.2.	Satzbildung vs. BL .....	56
3.2.1.	Gesunde Kontrollen.....	56
3.2.2.	Patienten mit a-LKS .....	56
3.3.	Nicht-gestütztes/gestörtes Lernen vs. BL.....	57
3.3.1.	Gesunde Kontrollen.....	57
3.3.2.	Patienten mit a-LKS .....	57
3.4.	Gestütztes Lernen vs. nicht gestütztes/gestörtes Lernen .....	59
3.4.1.	Gesunde Kontrollen.....	59
3.4.2.	Patienten mit a-LKS .....	59
3.5.	Nicht-gestütztes/gestörtes Lernen vs. gestütztes Lernen .....	59
3.5.1.	Gesunde Kontrollen.....	59
3.5.2.	Patienten mit a-LKS .....	60
3.6.	Baseline vs. Einprägen .....	61
4.	Diskussion .....	62
4.1.	Zielsetzung, Methodik .....	62

<b>4.2. Darstellung der Ergebnisse und Interpretation .....</b>	<b>62</b>
<b>4.2.1. Darstellung der Aktivierungsmuster für unterschiedliche Einprägebedingungen .....</b>	<b>62</b>
<b>4.2.1.1. Gesunde Kontrollen (GK) .....</b>	<b>62</b>
<b>4.2.1.2. Patienten mit a-LKS .....</b>	<b>63</b>
<b>4.2.2. Zwischengruppenvergleich und Interpretation .....</b>	<b>63</b>
<b>4.3. Limitierungen.....</b>	<b>67</b>
<b>4.4. Zusammenfassung und Ausblick .....</b>	<b>68</b>
 <b>Literaturverzeichnis.....</b>	 <b>70</b>

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Bevölkerungsentwicklung in Deutschland.....	<b>11</b>
<b>Abbildung 2:</b> T1- und T2-gewichtete Transversalaufnahmen des menschlichen Gehirns.....	<b>18</b>
<b>Abbildung 3:</b> Veränderung von regionalem Blutfluss, Blutvolumen, Oxy- und Desoxyhämoglobinkonzentration infolge neuronaler Aktivierung.....	<b>20</b>
<b>Abbildung 4:</b> Der BOLD-Effekt im zeitlichen Verlauf nach Stimuluspräsentation.....	<b>21</b>
<b>Abbildung 5: a)</b> Änderungen von zerebralem Blutfluss, zerebraler Sauerstoffextraktion, Konzentration von DesoxyHb und Darstellung des BOLD-Effekts infolge neuronaler Aktivierung nach Stimuluspräsentation .....	<b>22</b>
<b>Abbildung 5: b)</b> Magnetische Eigenschaften von Oxy- und DesoxyHb.....	<b>22</b>
<b>Abbildung 6:</b> Amyloidplaques und NFT.....	<b>29</b>
<b>Abbildung 7 a) / b):</b> Glashirnprojektion der signifikanten Aktivierung für den Vergleich Einprägen vs. BL für <b>a)</b> Kontrollgruppe und <b>b)</b> Patientengruppe.....	<b>54</b>
<b>Abbildung 8 a) / b):</b> Glashirnprojektion der signifikanten Aktivierung für den Vergleich Einprägen (Satzbilden) vs. BL für <b>a)</b> Kontrollgruppe und <b>b)</b> Patientengruppe.....	<b>56</b>
<b>Abbildung 9 a) / b):</b> Glashirnprojektion der signifikanten Aktivierung für den Vergleich nicht-gestütztes/gestörtes Lernen vs. BL für <b>a)</b> Kontrollgruppe und <b>b)</b> Patientengruppe..	<b>58</b>
<b>Abbildung 10 a) / b):</b> Glashirnprojektion der signifikanten Aktivierung für den Vergleich gestütztes Lernen vs. nicht-gestütztes/gestörtes Lernen für <b>a)</b> Kontrollgruppe und <b>b)</b> Patientengruppe.....	<b>59</b>
<b>Abbildung 11 a) / b):</b> Glashirnprojektion der signifikanten Aktivierung für den Vergleich nicht-gestütztes/gestörtes Lernen vs. gestütztes Lernen für <b>a)</b> Kontrollgruppe und <b>b)</b> Patientengruppe.....	<b>60</b>

## **Tabellenverzeichnis**

<b>Tabelle 1:</b> Einfluss von TR- und TE-Länge auf den MR-Bildkontrast.....	<b>17</b>
<b>Tabelle 2:</b> Signalintensität verschiedener Gewebe in T1- und T2-gewichteten Bildern..	<b>18</b>
<b>Tabelle 3:</b> Prävalenz von Demenzen in Abhängigkeit vom Alter .....	<b>25</b>
<b>Tabelle 4:</b> NINCDS/ADRDA-Kriterien für eine sichere, wahrscheinliche und mögliche Alzheimer-Krankheit.....	<b>31</b>
<b>Tabelle 5:</b> Darstellung verschiedener Formen des Erinnerns .....	<b>44</b>
<b>Tabelle 6:</b> Neuropsychologische Erhebungsinstrumente.....	<b>48</b>
<b>Tabelle 7:</b> Studienrelevante Angaben zur Patienten- und Kontrollgruppe.....	<b>49</b>
<b>Tabelle 8 a) / b):</b> Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten- und Kontrollgruppe.....	<b>49/50</b>
<b>Tabelle 9:</b> Gedächtnisleistung von Kontrollen und Patienten, gemessen am Prozentsatz erinnerter Wörter über beide Lernbedingungen, für gestütztes und für nicht-gestütztes Lernen.....	<b>53</b>
<b>Tabelle 10:</b> Darstellung der Ergebnisse für den Vergleich Einprägen vs. BL für Gesamtkollektiv, Kontroll- und Patientengruppe.....	<b>55</b>
<b>Tabelle 11:</b> Darstellung der Ergebnisse für den Vergleich gestütztes Lernen vs. BL für Gesamtkollektiv, Kontroll- und Patientengruppe.....	<b>56/57</b>
<b>Tabelle 12:</b> Darstellung der Ergebnisse für den Vergleich nicht-gestütztes/gestörtes Lernen vs. BL für Gesamtkollektiv, Kontroll- und Patientengruppe.....	<b>58</b>
<b>Tabelle 13:</b> Darstellung der Ergebnisse für den Vergleich nicht-gestütztes/gestörtes Lernen vs. gestütztes Lernen für Gesamtkollektiv, Kontroll- und Patientengruppe.....	<b>60/61</b>
<b>Tabelle 14:</b> Darstellung der Ergebnisse für den Vergleich BL vs. Einprägen für Gesamtkollektiv und Patientengruppe.....	<b>61</b>

## Abkürzungsverzeichnis

A $\beta$	Amyloid- $\beta$
Acc	Ncl. accumbens
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AD	Alzheimer Demenz
ADCS-MCI-ADL	Alzheimer's Disease Cooperative Study-Mild Cognitive Impairment - Activities of Daily Living
ADL	Activities of Daily Living
ALM	Allgemeines Lineares Modell
AP	Amyloid- $\beta$ -Peptid
APOE	Apolipoprotein E
APP	Amyloid Precursor Protein
BA	Brodmann Areal
BL	Baseline
BOLD	Blood Oxygenation Level Dependent
CBF	Cerebral Blood Flow
CBV	Cerebral Blood Volume
CCT	Cerebrale Computertomographie
CDK	Cyclin Dependent Kinase
CERAD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
CDR	Clinical Dementia Rating
CT	Computertomographie
DAT	Demenz vom Alzheimer Typ
DMN	Default Mode Network
EEG	Elektroencephalogramm
EPI	Echoplanar Imaging
fMRI	Functional Magnet Resonance Imaging
FMRIB	FMRI of the Brain Software Library
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
FoV	Field of View
FWE	Family-wise-error
GK	Gesunde Kontrollen



GRE	Gradienten-Echo
GSK-3 $\beta$	Glykogen-Synthase-Kinase- 3 $\beta$
HERA	Hemispheric Encoding Retrieval Asymmetry
HF	Hochfrequenz
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
lfg	Inferiorer Frontalgyrus
log	Inferiorer Okzipitalgyrus
KHK	Koronare Herzkrankheit
LKS	Leichte Kognitive Störung
-a-LKS	amnestische Variante der LKS
MAO	Monoaminoxidase
MBNT	Modifizierter Boston Naming Test
MCI	Mild Cognitive Impairment
-a-MCI	amnesic form of MCI
-md-MCI	multiple domains slightly impaired – MCI
MF	Modellfaktor
Mfg	Mittlerer Frontalgyrus
MMSE	Mini Mental State Examination
MNI	Montreal Neurological Institute
Mog	Mittlerer Okzipitalgyrus
MP	MCI-Patienten
MTL	Medialer Temporallappen
MWT-B	Mehrfachwahl-Wortschatztest
NF	Neurofibrillen
NFT	Neurofibrillary Tangles
NGF	Nerve Growth Factor
NINCDS-ADRDA	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NPI	Neuropsychiatric Inventory
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
P-Tau	Phosphoryliertes Tau

PET	Positronen-Emissions-Tomographie
-FDG-PET	Fluordesoxyglukose-PET
PFC	Präfrontaler Cortex
PP	Protein-Phosphatase
PRS	Perzeptuales Repräsentationssystem
PSEN	Presenilin
ROI	Region of Interest
SE	Spin-Echo
SMA	Supplementary Motor Area
SPECT	Single-photon emission computed tomography
SPM	Statistical Parametrical Mapping
TE	Echo-Time (Echo Zeit)
TI	Time of Inversion (Inversionszeit)
TR	Repetition Time (Repetitionszeit)
T-Tau	Totales Tau

# I. Einleitung

Durch die zunehmende durchschnittliche Lebenserwartung und die gleichzeitig konstant niedrige Geburtenrate in der Bundesrepublik Deutschland sowie in der westlichen Welt erfolgt eine demographische Verschiebung des durchschnittlichen Bevölkerungsalters zunehmend zugunsten höherer Zahlen i. S. einer „alten Gesellschaft“. Altersassoziierte Erkrankungen, insbesondere dementielle Erkrankungen, und dabei vor allem die Alzheimer Krankheit, rücken immer mehr in den Fokus medizinischer Versorgung.

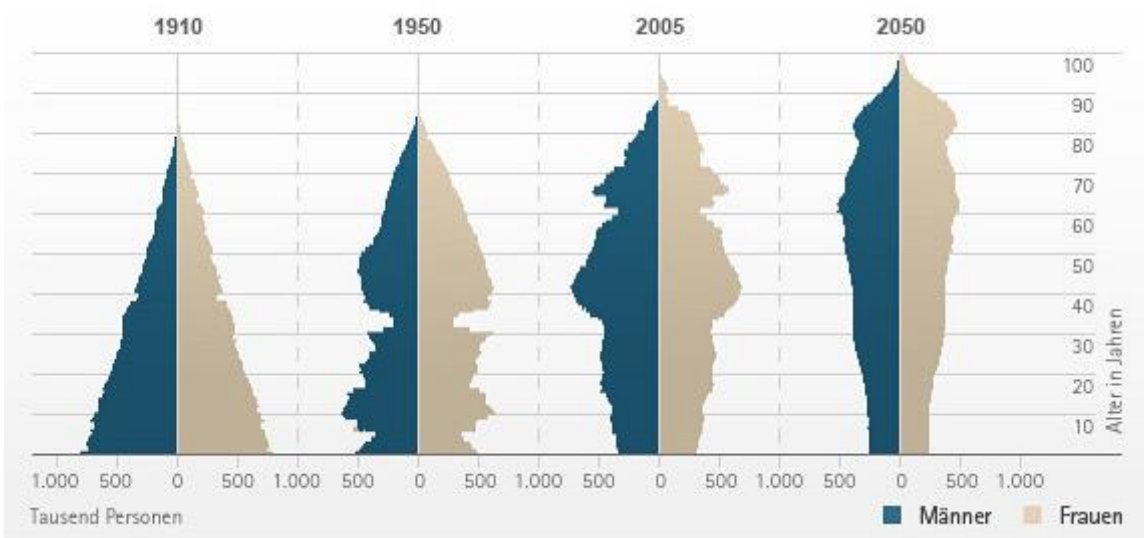


Abb. 1 Bevölkerungsentwicklung in Deutschland (Quelle: Statistisches Bundesamt [191])

Diese demographische Entwicklungstendenz stellt durch die damit verbundene Zunahme der Zahl der an altersassoziierten Erkrankungen leidenden Menschen besondere Anforderungen an das Gesundheitssystem. Erkrankungen des Alters, in diesem Zusammenhang auch die Demenz vom Alzheimer-Typ, gewinnen damit im klinischen Alltag zunehmend an Bedeutung. Die Prävalenz der Alzheimer Demenz in der Altersgruppe der 60-64jährigen liegt bei unter 1%, steigt aber nahezu exponentiell mit zunehmendem Alter und erreicht jenseits des 85. Lebensjahres Prävalenzwerte zwischen 24 und 33% in der westlichen Welt. [52] Im Jahr 2001 wurden mehr als 24 Mio. Demenzkranke weltweit registriert, es wird vermutet, dass sich diese Zahl alle 20 Jahre aufgrund der zunehmenden Lebenserwartung verdoppeln wird, und somit eine Gesamtprävalenz von 81 Mio. Demenzkranke weltweit im Jahr 2040 erreichen wird. [52] Das unterstreicht die akute Notwendigkeit der Forschung im Demenzbereich und

insbesondere der Entwicklung neuer Konzepte in der Primär- und Sekundärprävention von dementiellen Erkrankungen.

Diese Arbeit ist ein Versuch, die zugrundeliegenden neuronalen Korrelate früher prädementieller Formen der Alzheimer Krankheit besser zu verstehen.

Das klinische Bild der Leichten Kognitiven Störung (LKS) stellt in ihrer amnestischen Variante (a-LKS) einen Zustand mit hoher Progressionsrate zur Alzheimer Demenz dar. Die kognitiven Defizite befinden sich v.a. im Bereich des episodischen Gedächtnisses [41], weitere geringgradige Einschränkungen wurden bei diesen Patienten in Aufmerksamkeitsprozessen registriert [146]. In diesem Stadium leichter kognitiver Beeinträchtigung sind derzeit keine effektiven medikamentösen Therapieansätze verfügbar. Dieser Sachverhalt legt die Bedeutung der Früherkennung von Zuständen altersassoziierter leichter kognitiver Beeinträchtigung und der Suche nach Entwicklung neuartiger medikamentöser sowie auch nicht-medikamentöser Therapiekonzepte zur Sekundärprävention einer Alzheimer Demenz nahe, die die Progression des kognitiven Abbaus in das klinisch manifeste Stadium der voll ausgeprägten Demenz vom Alzheimer Typ verzögern. Nicht-medikamentöse Präventionsstrategien und Therapieansätze beziehen sich auf die emotionale und mentale Stimulation, ein regelmäßiges moderates körperliches Training sowie Erweiterung sozialer Netzwerke bei älteren Patienten mit Risiko für Demenzentwicklung. [55] [152] [192]

Die Demenz vom Alzheimer Typ stellt einen Zustand pathologisch veränderter Kognition mit deutlichen und progredienten Einschränkungen im Bereich des episodischen Gedächtnisses dar, und im Verlauf ebenfalls weiteren kognitiven Symptomen wie Aphasie, Apraxie, Agnosie, Einschränkungen von Orientierung, Kritikfähigkeit sowie mit der Erkrankung ebenfalls assoziierter Symptomatik wie psychotischen und depressiven Episoden, Störungen des zirkadianen Rhythmus und dem subjektiven Gefühl von Kontrollverlust. Die für die Alzheimer-Krankheit typischen pathologischen Veränderungen beginnen auf hirmorphologischer Basis zunächst in Strukturen des medialen Temporallappens wie dem Hippocampus und dem entorhinalen Cortex, gefolgt von Veränderungen in limbischen Strukturen, in neokortischen Assoziationsarealen und primär sensorischen Arealen. Das klinische Bild der Demenz präsentiert sich mit hoher Wahrscheinlichkeit bei Ausbreitung der Pathologie über den Neocortex. Dabei folgt die klinische Manifestation der Demenz einer an Dauer interindividuell stark variablen prädementiellen Phase, bedingt durch die Unterschiede in der Fähigkeit zur Kompensation

degenerativer Veränderungen, z.B. durch Rekrutierung alternativer Netzwerke bei der Bewältigung kognitiver Aufgaben sowie Unterschiede in der individuellen Ausprägung konvergierender pathologischer Prozesse, die zur Manifestation der Demenz beitragen, wie einer vaskulären Pathologie unterschiedlicher Ätiologie. Die Hypothese der *kognitiven Reservekapazität* wurde erstmalig von Katzman et al. [98] aufgestellt und von Stern et al. [165] [181] weiterentwickelt. Sie wird unterstützt durch die wiederholte Beobachtung eines fehlenden direkten Zusammenhangs zwischen der Ausprägung der cerebralen Pathologie und dem Grad der Manifestation der Symptomatik, d.h. abhängig von der vorhandenen funktionellen Reservekapazität bestehen interindividuelle Unterschiede in der Fähigkeit, degenerative gehirnmorphologische Veränderungen zu kompensieren. Die kognitive Reserve arbeitet durch effizienteren Einsatz entsprechender cerebraler Netzwerke bzw. Aktivierung alternativer cerebraler Netzwerke. Zahlreiche Studien verschiedener kognitiver Prozesse zeigten weniger Spezifität der aktivierten Gehirnareale bei älteren Menschen verglichen mit jungen Erwachsenen bei Erfüllung einer spezifischen Aufgabe. Die Erklärung für diese *Dedifferenzierung* liegt möglicherweise in der kompensatorischen Aktivierung alternativer Gehirnareale im Rahmen der kognitiven Reserve. Diese im Stadium der Leichten Kognitiven Störung funktionierenden Kompensationsmechanismen brechen im Verlauf zusammen, und es kommt zur Manifestation einer Demenzerkrankung.

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit den neuronalen Aktivierungsmustern während Aufgaben zum Einprägen neuer Informationsinhalte bei Patienten mit Leichter Kognitiver Störung der amnestischen Variante im Vergleich zu kognitiv nicht-beeinträchtigten in Alters- und Geschlechtsverteilung vergleichbaren Kontrollen.

Die Früherkennung der Alzheimer-Krankheit im Stadium der Leichten Kognitiven Störung ist Forschungsschwerpunkt unseres Zentrums für kognitive Störungen [104] [105] [147]. Von jährlich etwa 300 ambulanten Neukonsultationen erfüllen etwa ein Drittel der Patienten diese Diagnose. Durch angewandte Untersuchungen lassen sich aus der Gruppe der Patienten mit leichter kognitiver Beeinträchtigung diejenigen identifizieren, die eine amnestische Variante der LKS repräsentieren und damit ein deutlich erhöhtes Risiko für die spätere Entwicklung einer Alzheimer Demenz haben. Ziel unseres Projekts ist die Untersuchung der neuronalen Korrelate erkrankungsassoziierter Veränderungen des episodischen Gedächtnisses und der Aufmerksamkeit bei Patienten mit amnestischer Variante der Leichten Kognitiven Beeinträchtigung im Vergleich zu einer in Alters- und Geschlechtsverteilung der Patientengruppe vergleichbaren Kontrollgruppe. Bei den in die

Studie eingeschlossenen Patienten handelt es sich um ambulante Patienten des Zentrums für kognitive Störungen der Psychiatrischen Klinik des Klinikums rechts der Isar München, bei den kognitiv nicht beeinträchtigten Kontrollpersonen – um die gesunden Patientenangehörigen. Unsere Untersuchung zielt auf die Beurteilung von Aktivierungsmustern spezifischer bzw. kompensatorisch rekrutierter Gehirnareale bei der Ausführung von kognitiven Aufgaben zum episodischen Gedächtnis und zur orientierenden Aufmerksamkeit mittels fMRT. Diese Aufgaben umfassen:

1. Eine Gedächtnisaufgabe, bestehend aus „gestütztem“ semantischem Lernen (Wörter sollen gelernt werden, zur Unterstützung soll zu jedem Wort ein Satz gebildet werden) und einem hinweisgestützten verzögerten Abrufen der gelernten Wörter.
2. Eine Gedächtnisaufgabe, bestehend aus perzeptuellem Lernen (Wörter sollen gelernt werden, für jedes Wort soll gleichzeitig die Anzahl markierter Buchstaben bestimmt werden) und einem wie oben beschriebenen hinweisgestützten verzögerten Abruf.
3. Eine Aufmerksamkeitsaufgabe, die zwischen Lernen und verzögertem Abrufen der beiden Gedächtnisaufgaben angeboten wird: auf unterschiedliche Hinweisreize werden verschiedene Zielreize gezeigt. Abhängig vom Zielreiz soll dann eine von drei möglichen Antworttasten korrekt und möglichst schnell gedrückt werden. Fehlerrate und Reaktionszeiten werden dabei gemessen. Mit verschiedenen Typen von Hinweis-Zielreizkombinationen können verschiedene Aufmerksamkeitsnetzwerke untersucht werden.

## **1. Funktionelle Magnetresonanztomographie und BOLD-Effekt**

### **1.1. Funktionelle Magnetresonanztomographie**

Mithilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) lässt sich ohne Strahlenexposition die zerebrale Aktivität des menschlichen Gehirns mit hoher zeitlicher und örtlicher Auflösung darstellen. Dabei ist es möglich, die als aktiviert erkannten Gehirnareale leicht deren anatomischer Lokalisation zuzuordnen. Die Aktivierung von Gehirnarealen bei verschiedenen Aufgaben geht mit regional unterschiedlichen Veränderungen von Blutvolumen, Blutfluß und Blutoxygenierung einher, die sich mit speziellen fMRT-Techniken darstellen lassen. Dabei wird der intrinsische Kontrast von Blut mit unterschiedlichem Sauerstoffgehalt und die Eigenschaft von Desoxyhämoglobin paramagnetisch und des Oxyhämoglobins diamagnetisch zu wirken angewendet. Bei zerebraler Aktivierung nimmt die Durchblutung der aktiven Gehirnareale stärker zu als der

Sauerstoffverbrauch, was in einem relativen Abfall der Desoxyhämoglobinkonzentration im venösen Kapillarschenkel resultiert. Das ergibt einen Anstieg der Signalintensität um einige Prozent im aktivierten Hirnareal. Bei der fMRT lassen sich relativ geringe Signaländerungen registrieren, deshalb ist es wichtig, auftretende Bewegungsartefakten zu vermeiden. Zusätzlich spielt die statistische Verarbeitung der Daten für deren Validität eine entscheidende Rolle. Somit lassen sich Bilder der Hirnaktivität mit Zeitintervallen von wenigen Sekunden oder Millisekunden und einer räumlichen Auflösung von weniger als 1mm erzeugen. Durch das Visualisieren von kortikalen und subkortikalen Signaländerungen nach Stimuluseinwirkung lassen sich Diagnose, Therapie und Verlaufskontrolle neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen erleichtern und präzisieren.

### **1.1.1. Prinzip der fMRT**

Alle Atomkerne mit einer ungeraden Anzahl von Protonen und Neutronen haben einen von 0 verschiedenen Kernspin, der sich aus den Eigendrehimpulsen und Bahndrehimpulsen der Protonen und Neutronen zusammensetzt. Das magnetische Moment von Atomkernen ist durch die ungerade Zahl von Protonen oder Neutronen bedingt, da gerade Zahlen von Nukleonen zur Paarung neigen, sodass sich ihre Spins und die Magnetisierung ausgleichen. Dabei hat der Wasserstoffatomkern mit seinem einzigen Proton die entscheidende Bedeutung in der fMRT, da er ubiquitär in biologischem Gewebe vorkommt. In der Abwesenheit eines externen magnetischen Felds können die schwachen magnetischen Eigenschaften der Nuklei nicht registriert werden, da die vielen kleinen Magnete ungerichtet im Raum sind, sodass kein magnetisches Gesamtmoment  $M$  gemessen werden kann ( $M=0$ ). Bei der fMRT wird der Patient in ein starkes homogenes Magnetfeld  $B_0$  eingebracht, wobei sich verschiedene Atomkerne, insbesondere von Interesse hier die Wasserstoffatomkerne, so ausrichten, dass sie ein thermisches Gleichgewicht erreichen. Für die Wasserstoffatomkerne gibt es zwei verschiedene Energiezustände in Abhängigkeit davon, ob sie sich parallel oder antiparallel zum Magnetfeld  $B_0$  ausrichten. Dabei besitzt der parallele Ausrichtungszustand die niedrigere Energie, was in einer höheren Besetzung dieses Energieniveaus resultiert. In diesem homogenen Magnetfeld oszillieren die Wasserstoffatomkerne um ihre Spinachse, wobei diese Oszillationsbewegung mit Bewegungen der Spinachse auf der Wand eines Kegels beschreibbar ist (Präzession). Diese Präzessionsbewegungen sind mit einer charakteristischen Frequenz, der Larmorfrequenz, verknüpft. Die Präzessionsfrequenz ist

von kernspezifischen Faktoren und von der örtlichen Feldstärke des angelegten Magnetfelds abhängig. Durch die Applikation eines kurzen elektromagnetischen Hochfrequenzimpulses, dessen Frequenz gleich der Larmorfrequenz ist, wird das thermische Gleichgewicht der Kernmagnetisierung im homogenen Magnetfeld  $B_0$  gestört, und die Richtung der Magnetisierung wird gedreht. Dabei wird eine vorübergehende Phasenkohärenz zwischen präzidierenden Kernen erreicht, die gemessen und mittels der Fournier-Transformation in ein Bild umgewandelt wird. Der in seiner Richtung gedrehte Magnetisierungsvektor nach Einwirkung des Hochfrequenzimpulses kann in zwei Komponenten zerlegt werden, eine Längsmagnetisierungs-, parallel zur Achse des statischen Magnetfeldes  $B_0$ , und eine Quermagnetisierungskomponente, die senkrecht zu dessen Achse steht. Nach Ende der Einwirkzeit des Hochfrequenzimpulses erfolgt aufgrund von Wechselwirkungen der Spins mit deren Umgebung und untereinander die Dephasierung der Spins und somit die Relaxation der Magnetisierung zurück in den Gleichgewichtszustand. Dabei werden zwei Relaxationsprozesse unterschieden, die Relaxation der Longitudinalmagnetisierung mit ihrer Spin-Gitter-Relaxationszeit  $T_1$ , bedingt durch Wechselwirkungen der Spins mit ihrer Umgebung, sowie die transversale Relaxation, charakterisiert durch die Spin-Spin-Relaxationszeit  $T_2$  infolge von Wechselwirkungen der Spins untereinander.  $T_1$  und  $T_2$  sind dabei substanzspezifische Konstanten. Während  $T_1$  den Abfall des angeregten Systems in den Zustand des thermischen Gleichgewichts darstellt, bezeichnet  $T_2$  den Zerfall der Spinsynchronisation, wobei der Quermagnetisierungsvektor in der  $M_{xy}$ -Ebene gegen 0 geht.  $T_1$  ist die Zeit, in der die Längsmagnetisierung auf 63% ihres Gleichgewichtswerts wieder angestiegen ist,  $T_2$  – die Zeit, in der die Quermagnetisierung auf 37% ihres ursprünglichen Werts wieder abgefallen ist. Bei der transversalen Relaxation hängt die Dephasierung der präzessierenden Nuklei (Verlust ihrer uniformen Bewegung) wiederum von der Resonanz mit der Umgebung (in diesem Fall den Spins der benachbarten Nuklei) ab, lokale Magnetfeldinhomogenitäten führen zu lokalen Differenzen in den Larmorfrequenzen der präzessierenden Nuklei, was einen Abfall der  $T_2$  bewirkt, der als  $T_2^*$  bezeichnet wird, sodass die effektive Relaxationszeit  $T_2^*$  immer kleiner als die Querrelaxationszeit  $T_2$  ist.

In der fMRT werden Beiträge einzelner Volumenelemente, genannt Voxel, während des freien Zerfalls der Magnetisierung nach Anregung mit einem Hochfrequenzimpuls gemessen und als Schnittbilder dargestellt. Dies wird dadurch erreicht, indem man dem homogenen statischen Grundmagnetfeld  $B_0$  ein magnetisches Zusatzfeld mit definierter örtlicher Abhängigkeit überlagert, wodurch die Larmorfrequenz der Kernresonanz eine Funktion des Ortes wird. Diese für die Bildrekonstruktion drei unerläßlichen magnetischen



Felder ( $B_x$ ,  $B_y$ ,  $B_z$ ) werden auch Gradientenfelder genannt und technisch durch drei Gradientenspulen erzeugt. Durch sie werden lokale Feldänderungen bewirkt und eine selektive Schichtanregung ermöglicht, mit dem Ergebnis, dass ein Signal in der fMRT nur aus dem Volumen gemessen werden kann, dessen Kerne zuvor mit einem Hochfrequenzimpuls angeregt worden sind.

Anhand unterschiedlicher Kombinationen zweier Parameter, TR und TE, lassen sich im MR-Bild verschiedene Gewebskontraste erzeugen. Die Repetitionszeit (TR) beschreibt das Intervall zwischen zwei aufeinanderfolgenden Anregungsimpulsen derselben Schicht, die Echozeit (TE) ist diejenige Zeitspanne, die man nach der Anregung bis zur Messung des MR-Signals verstreichen lässt. TR beeinflusst entscheidend den T1-Kontrast, da sie bestimmt, wie lange die Spins Zeit haben, sich von der letzten Anregung zu erholen. Wird die TR-Zeit kurz gewählt (< 600msec), so bestimmt T1 wesentlich den Bildkontrast. Gewebe mit kurzer T1 relaxieren schnell und geben bei nächster Anregung viel Signal, d.h. erscheinen im T1-gewichteten-MR-Bild hell. Wird die TR relativ lang gewählt (> 1500ms), so haben auch Gewebe mit langem T1 Zeit zu relaxieren, und alle Gewebe geben ähnlich viel Signal, so dass der T1-Einfluss auf den Bildkontrast nur noch gering ist. TE bestimmt dagegen den Einfluss von T2 auf den Bildkontrast. Wird TE kurz gewählt (<30msec), so sind die Signalintensitätsunterschiede noch klein. Die T2-Relaxation hat erst begonnen, und so sind die Signale noch nicht abgeklungen. Entsprechend ist die T2-Gewichtung bei kurzer TE schwach. Bei TE > 60msec manifestieren sich die Unterschiede verschiedener Gewebstypen deutlich. So haben Gewebe mit kurzer T2 zu diesem Zeitpunkt schon die meiste Signalintensität verloren und erscheinen im Bild demnach dunkel. Gewebe mit langer T2 haben dagegen noch ausreichend Signal und erscheinen im Bild hell.

Als protonengewichtete Bilder werden MR-Bilder bezeichnet, die Charakteristika von T1- und T2-Kontrast haben. Sie sind durch ein langes TR und ein kurzes TE gekennzeichnet. Sie haben i.d.R. ein höheres Signal-zu-Rauschen-Verhältnis als vergleichbare T1- und T2-gewichtete Bilder.

	<b>TR</b>	<b>TE</b>
<b>T1 gewichtet</b>	kurz	kurz
<b>T2 gewichtet</b>	lang	lang
<b>Protonengewichtet</b>	lang	kurz

Tabelle 1 Einfluß von TR- und TE-Länge auf den MR-Bildkontrast

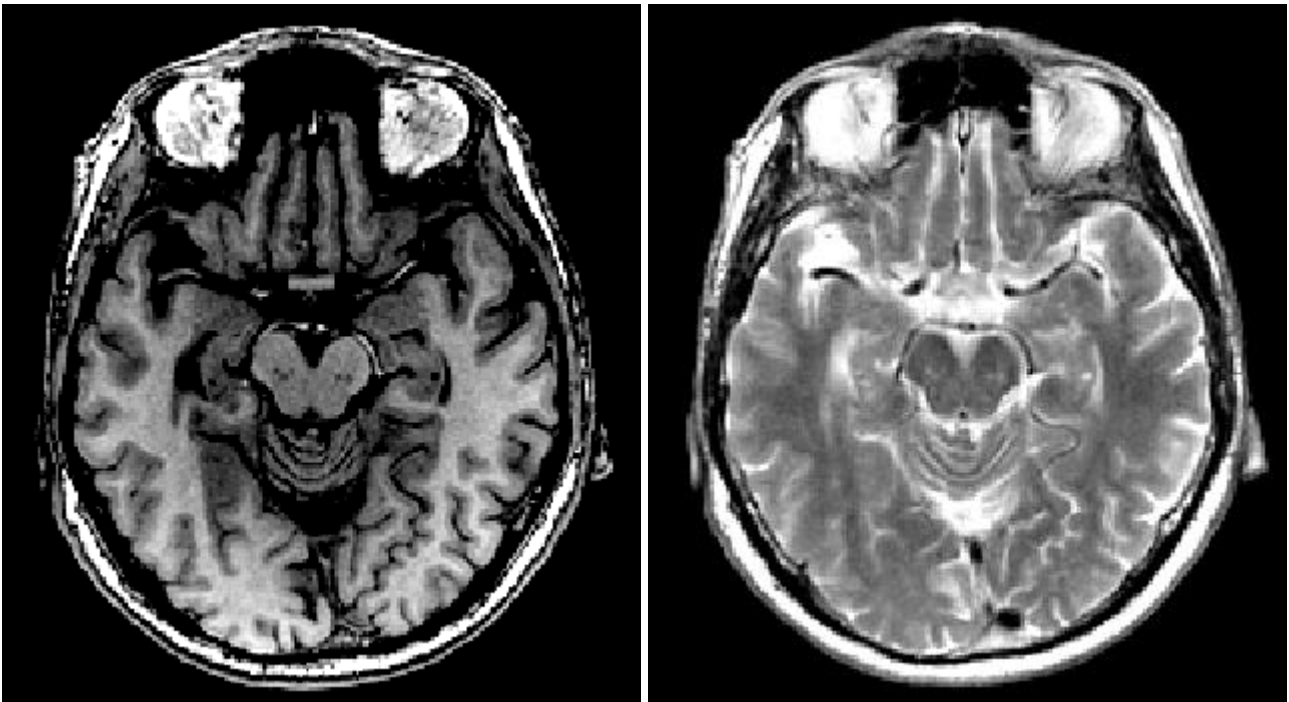


Abb. 2 T1- und T2-gewichtete Transversalaufnahmen des menschlichen Gehirns (Quelle: K. Miller FMRIB-Centre, University of Oxford)

Gewebe	T1-gewichtet	T2-gewichtet
Fett	hell	hell
Wäßrige Flüssigkeit	dunkel	hell
Tumor	dunkel	hell
Entzündung	dunkel	hell
Muskel	dunkel	dunkel
Bindegewebe	dunkel	dunkel
Frisches Hämatom	dunkel	dunkel
Subakutes Hämatom	hell	hell

Tabelle 2 Signalintensität verschiedener Gewebe in T1- und T2-gewichteten Bildern

### 1.1.2. MR-Messesequenzen

Um ein MR-Bild zu erhalten, braucht man eine Serie von zeitlich regelmäßig aufeinanderfolgenden Hochfrequenzanregungsimpulsen in definierter Abfolge mit den Magnetfeldgradienten. Bei der *Spin-Echo-Technik* (SE-Technik) folgt dem 90°-HF-Anregungsimpuls zum Zeitpunkt  $TE/2$  ein 180°-HF-Anregungsimpuls, dies zielt auf Eliminierung des Effekts von lokalen Magnetfeldinhomogenitäten und somit auf Verhinderung der Beschleunigung der Querrelaxationszeit, indem der 180°-HF-Impuls zum Zeitpunkt  $TE/2$  die Präzession der Spins synchronisiert. Somit resultiert zum

Zeitpunkt TE ein maximal verstärktes Signal, und die Querrelaxation verläuft nicht mehr mit der Zeit  $T2^*$ , sondern mit der substanzspezifischen Konstante T2. Somit ergibt sich bei der SE-Technik eine gute Bildqualität, wenig Abhängigkeit von lokalen Magnetfeldinhomogenitäten sowie das Potential zu einer guten T2-Gewichtung, die Messung ist jedoch mit langen Messzeiten verbunden. Für die fMRT wird daher die *Gradienten-Echo-Technik* (GRE-Technik) bevorzugt, bei der auf einen zusätzlichen  $180^\circ$ -HF-Impuls verzichtet wird, und durch Anlegen eines Gradientenmagnetfeldes eine künstliche Magnetfeldinhomogenität erzeugt wird. Dadurch ergibt sich eine Dephasierung der Kernspins entlang des Gradientenfeldes. Mittels einer Gradientenumkehr nach einer definierten Zeit erfolgt die Rephasierung der künstlich dephasierten Spins, sodass ein Gradientenecho entsteht. Die Höhe des MR-Signals ist bei Gradienten-Echo-Sequenzen daher von der T1- und  $T2^*$ -Relaxationszeit abhängig. Die Gradientenecho-Technik findet breite Anwendung in der fMRT. Anhand von *Echo Planar Bildgebung* (engl. *Echo Planar Imaging*, EPI-Sequenz) wird eine Aufzeichnung von Serien von MR-Messungen in Gradientenechotechnik mit relativ hoher räumlicher wie auch zeitlicher Auflösung erreicht.

## 1.2. Der BOLD-Effekt

Die funktionelle Magnetresonanztomographie ermöglicht die nichtinvasive, wiederholbare Darstellung von zerebraler Aktivität ohne die Notwendigkeit, radioaktive Tracersubstanzen zu benutzen.

Die veränderten metabolischen Ansprüche von aktivierten Neuronen sind verantwortlich für die Signalveränderungen, die durch funktionelle bildgebende Methoden dargestellt werden. Sogar kleine Zunahmen der neuronalen Aktivität können in erhebliche Erhöhungen der lokal gebrauchten Energie resultieren. Diese Energielieferung geschieht durch den zerebralen Blutfluss, wobei Hauptenergielieferanten Glukose und an Hämoglobin gebundener Sauerstoff sind. Im Jahr 1936 haben Pauling und Coryell die magnetischen Eigenschaften von Blut untersucht, seitdem ist es bekannt, dass Oxyhämoglobin, das keine ungepaarten Elektronen und ein magnetisches Moment gleich 0 hat, sich dia- und Desoxyhämoglobin mit seinen ungepaarten Elektronen und einem signifikanten magnetischen Moment sich dagegen paramagnetisch in einem externen Magnetfeld verhält. [145] Damit fungiert Desoxyhämoglobin als endogenes Kontrastmittel. Die Weiterentwicklung dieses Phänomens geschah 1990 durch Ogawa et al. [141] Die Unterschiede in der Suszeptibilität (Magnetisierbarkeit) von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin wurden von ihnen im Tierversuch untersucht, und der

Begriff des *Blood Oxygenation Level Dependent* (BOLD) Kontrasts aufgestellt. Das Prinzip des intrinsischen Kontrasts von Blut mit unterschiedlichem Sauerstoffgehalt wird bei der fMRT zur Herstellung von Bildern der zerebralen Aktivität eingesetzt.

Die transversale Relaxationszeit T2 ist von dem Oxygenierungszustand und damit der Suszeptibilität (Magnetisierbarkeit) des Bluts abhängig, und zwar im Sinne eines deutlichen T2-Abfalls bei ansteigender Desoxyhämoglobinkonzentration. Diese Annahme ist 1980 durch Thulborn und Kollegen experimentell bewiesen worden. [182] Sie stellten fest, dass der Abfall in der transversalen Magnetisierung vom Anteil an DesoxyHb in einer Testblutprobe abhängt, wobei die Intensität dieses Effekts mit dem Quadrat der magnetischen Feldstärke zunahm. Ogawa et al. konnten 1990 im Tierversuch mit hohen Feldstärken (7 bzw. 8,4 T) zeigen, dass während Hypoxie das MR-Signal in den Gefäßen und deren Umgebung abnimmt. [141] Es wurde beobachtet, dass je höher der Sauerstoffpartialdruck und somit der Oxygenierungsgrad des Bluts war, umso größer war die T2\* Zeit. Das resultiert in einer Signalerhöhung in der fMRI.

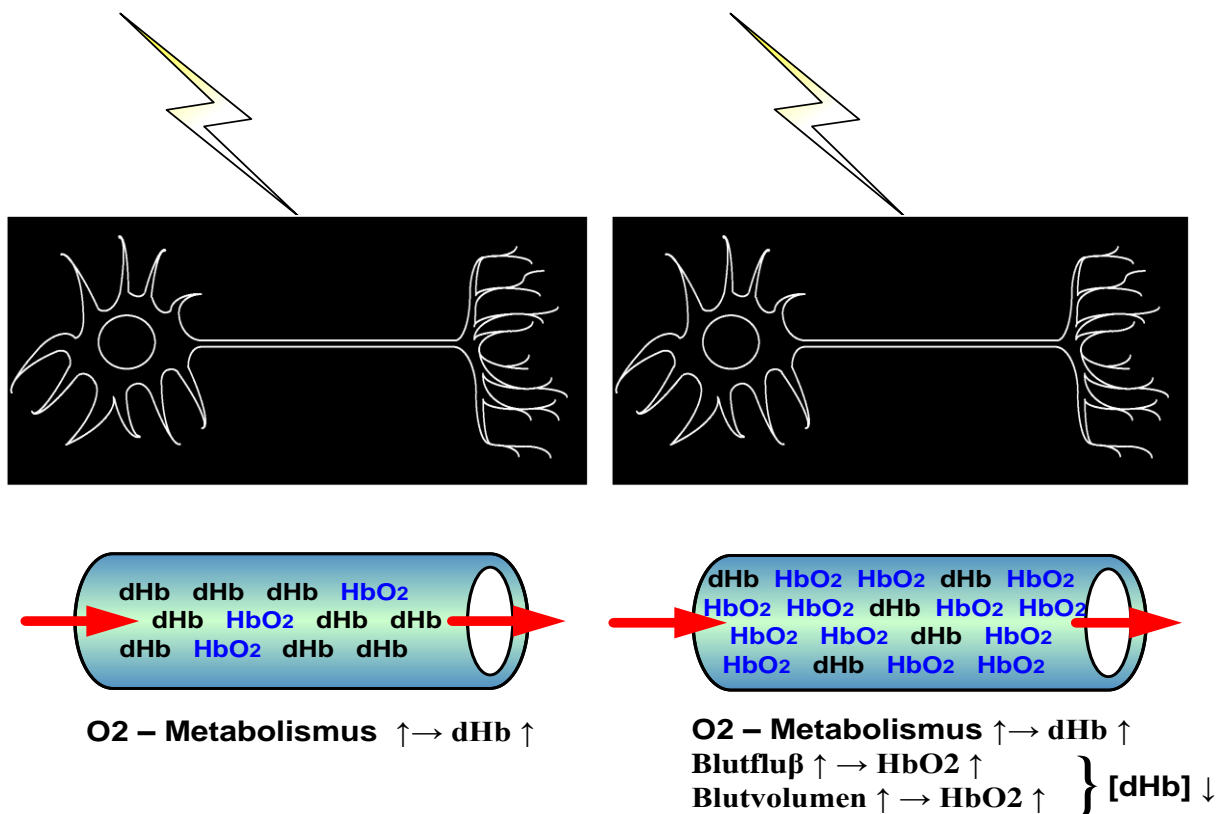


Abb. 3 Veränderung von regionalem Blutfluß, Blutvolumen, Oxy- und Desoxyhämoglobinkonzentration infolge neuronaler Aktivierung

Desoxyhämoglobin führt in seinem unmittelbaren Umfeld zu lokalen Magnetfeldinhomogenitäten, was eine schnellere Dephasierung der Spins angeregter Protonen, somit also eine Abnahme von  $T2^*$  und eine MR-Signalabschwächung bedingt. In kortikalen Venen ist das Hämoglobin im Ruhezustand zu etwa 55% oxygeniert, die restlichen ca. 45% sind desoxygeniert. Bei neuronaler Aktivierung steigt die regionale zerebrale Durchblutung überproportional stärker an als die vermehrte Sauerstoffextraktion, was in einem relativen Abfall der Konzentration des paramagnetischen Desoxyhämoglobins im venösen Kapillarschenkel resultiert, d.h. desoxygeniertes Hämoglobin wird „ausgewaschen“ (Abb.3). Der Abfall der Konzentration an paramagnetischem Desoxyhämoglobin führt zu einem Suszeptibilitätsabfall in den aktivierten Hirnarealen und zu einem Anstieg der transversalen Relaxationszeiten  $T2$  und  $T2^*$ . Dies bedeutet, dass die Spins in den aktivierten Hirnarealen langsamer dephasieren und ihre Kohärenz höher ist. Das führt zu einem Anstieg des MR-Signals in  $T2$ - und  $T2^*$ -gewichteten fMRI-Bildern. Der Anstieg des MR-Signals infolge neuronaler Aktivierung wird sowohl in Kapillaren selbst, als auch in deren Umgebung registriert.

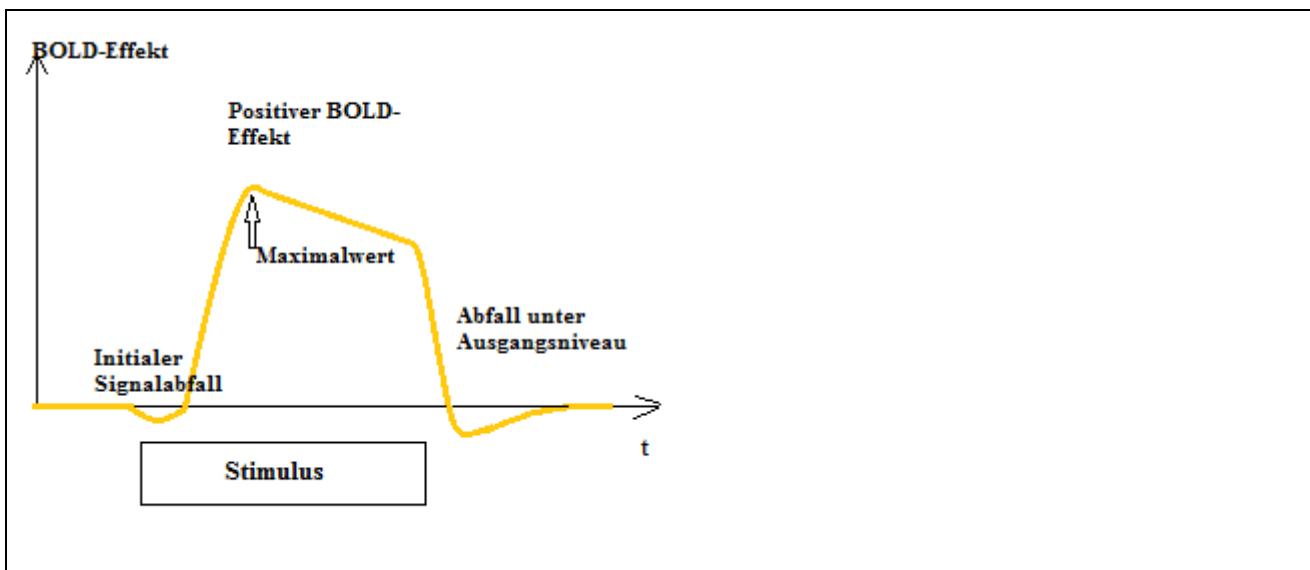
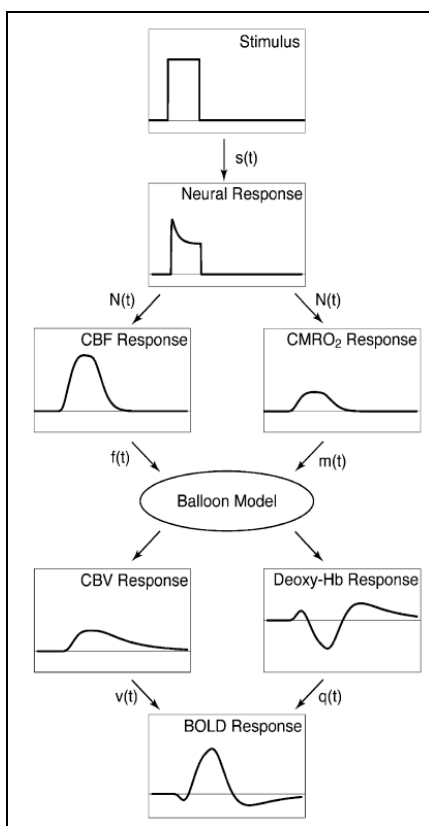


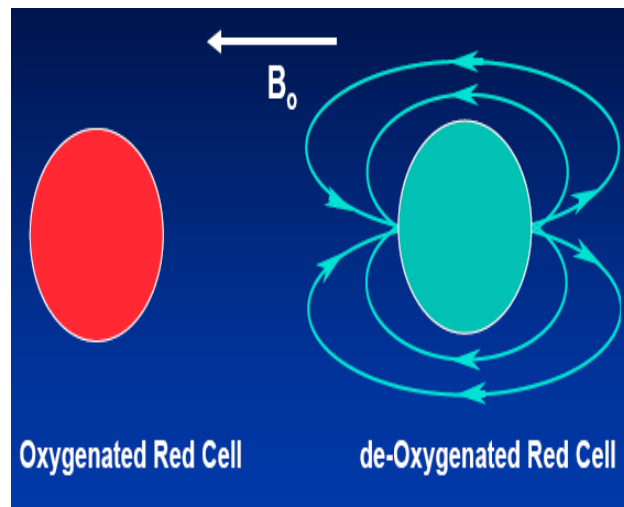
Abb. 4 Der BOLD-Effekt im zeitlichen Verlauf nach Stimuluspräsentation

Der Anstieg des MR-Signals i.R. neuronaler Aktivierung folgt hierbei einem zeitlichen Muster. Unmittelbar nach neuronaler Aktivierung wird entsprechend dem erhöhten Sauerstoffbedarf zunächst das in den Kapillaren vorhandene Oxyhämoglobin extrahiert, was in einem vorübergehenden Konzentrationsanstieg der Desoxyhämoglobinkonzentration resultiert. Das bedingt den initialen Signalabfall im aktivierten Gehirnareal. Erst 1-2 Sekunden nach Stimuluspräsentation erfolgt die

hämodynamische Antwort i.S. einer verstärkten Durchblutung und vermehrten Anflutung von Oxyhämoglobin, was in einer Zunahme des MR-Signals im aktivierten Areal nach dem oben beschriebenen Prinzip resultiert. Das MR-Signal steigt also ca. 2 Sekunden nach neuronaler Aktivierung und erreicht sein Maximum etwa 5 Sekunden nach Aktivierung für einen Stimulus von kurzer Dauer. Wenn der Stimulus über einen längeren Zeitraum appliziert wird, nimmt dieses Maximum die Form eines Plateaus an. Nach Erreichen dieses Maximums fällt die Amplitude des BOLD-Kontrasts für ein gewisses Zeitintervall unter das Ausgangsniveau ab (*poststimulus undershoot*). Diese Tatsache erklärt sich durch die schnellere Abnahme des Blutflusses im Vergleich zum Blutvolumen, was in einem erhöhten Anteil an desoxygeniertem Hb resultiert.



a)



b)

Abb. 5 a) Änderungen von zerebralem Blutfluss, zerebraler Sauerstoffextraktion, Konzentration von DesoxyHb und Darstellung des BOLD-Effekts infolge neuronaler Aktivierung nach Stimuluspräsentation

b) Magnetische Eigenschaften von Oxy- und DesoxyHb

(Quelle: D. Bulte, BOLD Physiology, Centre for Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain, University of Oxford, [20] )

### 1.3. Präprozessieren von fMRT-Daten

Funktionelle MRT-Daten bestehen aus einer dreidimensionalen Matrix von Volumenelementen (Voxels), die wiederholt über bestimmte Zeitintervalle untersucht wird. Funktionelle MRT-Signale zeichnen sich durch ein geringes Signal-zu-Rauschen Verhältnis aus, bedingt durch Artefakte wie Scanner drift, Kopfbewegungen, physiologische Prozesse wie Herzschlag und Atmung, sowie Inhomogenitäten im statischen Magnetfeld und in den Exzitationsimpulsen. Daher unterliegen fMRT-Daten immer einer zeitlichen und räumlichen Variabilität, die unerwünscht und für die experimentelle Zielsetzung störend und irrelevant ist. Die resultierende Variabilität in den erhaltenen Aufnahmen erschwert die Untersuchung des interessierenden Signals. Aus diesem Grund wird nach der Bildrekonstruktion eine Präprozessierung (Vorverarbeitung) der erhaltenen Daten durchgeführt, um nicht an dem Experiment gebundene Variabilität der Bilder zu eliminieren und diese für die statistische Analyse vorbereiten zu können.

Die Präprozessierung von fMRT-Daten erfolgt in einzelnen Schritten. Zunächst wird eine *Bewegungskorrektur* der einzelnen Volumenbilder der EPI-Zeitserie durchgeführt, indem Algorithmen angewandt werden, die die Aufnahmen einer Referenzaufnahme anpassen. So können Signalintensitätsverschiebungen zwischen Gehirnregionen, die aus Kopfbewegungen resultierten, minimiert werden. Danach wird eine *fMRT-Schichtkorrektur* unternommen. Diese zielt auf die Aufhebung zeitlicher Unterschiede einzelner fMRT-Schichtaufnahmen, indem Zeitpunkte der Aufnahme auf einen festen Zeitpunkt interpoliert werden; dies führt zu einer besseren zeitlichen Auflösung, was beispielsweise bei ereigniskorrelierten Experimentdesigns von besonderer Bedeutung ist. In einem nächsten Schritt erfolgt das *Coregistrieren* der erhobenen fMRT-Daten. Dabei werden Aufnahmen verschiedener Modalitäten - T2\* gewichtete funktionelle Volumina und T1 gewichtete strukturelle Volumina-mithilfe von drei Translationen (Bewegen des gesamten Aufnahmevolumentums um die x-, y- und z-Achse) und drei Rotationen (Rotieren des gesamten Aufnahmevolumentums in der x-y-, x-z- und y-z- Ebene) aneinander angeglichen. Funktionelle und strukturelle Aufnahmen haben sehr unterschiedliche Qualitäten: während strukturelle Aufnahmen von sehr guter Auflösung und hohem anatomischem Kontrast sind, weisen funktionelle fMRT-Aufnahmen eine geringe Auflösung und geringen anatomischen Kontrast sowie Deformierungen in Geometrie und Intensität auf. Das Coregistrieren aneinander ermöglicht somit, registrierte Signalunterschiede exakt entsprechenden anatomischen Regionen zuzuordnen. Dann werden alle Schichten innerhalb eines Volumens *normalisiert*. Da das menschliche Gehirn in Bezug auf Größe, Form,

Organisation von Gyri und Sulci eine interindividuell stark variable Morphologie hat, ist das Ziel der Normalisierung, diese Unterschiede mithilfe mathematischer Datenbearbeitung zu kompensieren, sodass die erhaltenen fMRT-Daten verschiedener Individuen kombiniert werden können und aktivierte Areale verglichen werden können. Dabei werden die MR-Bilder einer standardisierten Modell-Gehirnvorlage angepasst. Häufig wird zur Normalisierung das *Montreal Neurological Institute Template* (MNI) verwendet, das aus 152 T1-gewichteten Gehirnaufnahmen besteht. Schließlich wird die *räumliche Glättung* der Daten durchgeführt, um für das Experiment uninteressante Datenvariabilität zu eliminieren und gleichzeitig relevante Signaländerungen zu bewahren. Dabei werden mittels Anwendung von Filtern Rauschkomponenten von hoher Frequenz von den Daten beseitigt. Häufig wird das 8x8x8mm Gaußsche Filter angewendet, das die Form einer Normalverteilungskurve hat. Dessen Applikation verteilt die Intensität aus jedem Voxel über benachbarte Voxels. Somit ergibt die räumliche Glättung eine erhöhte Validität der nachfolgenden statistischen Analyse, eine Zunahme der Normalität (multiple Vergleiche resultieren in einer Tendenz zur Normalverteilung) sowie eine verbesserte Möglichkeit des interindividuellen Vergleichs von Aktivierungsmustern, da durch Ausweiten von fokalen Aktivierungen interindividuelle Unterschiede kompensiert werden.

#### **1.4. Statistische fMRT-Datenanalyse**

Es sind verschiedene Verfahren zur statistischen Analyse erhobener fMRT-Daten verfügbar, viele von ihnen nutzen zur Auswertung einzelner Experimententeile das Allgemeine Lineare Modell (ALM). Im Rahmen des ALMs werden die beobachteten Daten in jedem Voxel als gewichtete Kombination von diversen Modellfaktoren (MF) und einem zusätzlichen Fehlerwert dargestellt. Dabei repräsentieren die MF das Muster der hämodynamischen Antwort auf die experimentellen Stimuli, der additive Fehlerwert die Datenvariabilität, die nicht durch die angewendeten MF erklärt werden kann: Rauschen, gleichzeitig ablaufende, mit den experimentellen Stimuli nicht assoziierte kognitive Prozesse. Die Zahl und die zeitliche Abfolge der experimentellen Aufgaben (MF) werden durch die experimentelle Design Matrix repräsentiert. Mithilfe des *Statistical Parametrical Mapping* (SPM), das auf dem ALM basiert, wird eine Kombination von gewichteten MF festgelegt, die am besten die beobachteten Daten beschreibt, wodurch der residuale Fehlerwert minimiert wird. Die Wichtungen der MF beschreiben den Anteil der experimentellen Effekte an der registrierten hämodynamischen Antwort. Der Kontrast von Hirnarealen ergibt sich aus dem Vergleich der signifikanten Aktivierung während



spezifischer Aktivierung dieser Areale durch relevante experimentelle Aufgaben mit der Ruhephase (*Baseline*) als passivem Zustand während z.B. visueller Fixation. Die Signifikanz eines Kontrasts ergibt sich aus dem Vergleich von Wichtungen von MF während eines experimentellen Ereignisses untereinander und mit dem Standardfehler, der aus dem residualen Fehlerwert des Modells berechnet werden kann. Statistische Ergebnisse mithilfe von t-Tests werden im Rahmen des ALMs für jedes Voxel in den Gehirnaufnahmen an den relevanten Kontrasten kalkuliert und bilden das SPM, wodurch die Charakterisierung von Foci der Aktivierung erfolgt (Lokalisation und räumliche Ausdehnung). Die große Anzahl von Volumenelementen (voxels) führt zu einer hohen Zahl von t-Tests und hiermit zu vielen falsch positiven Ergebnissen. Deswegen wird eine Korrektur für multiple Vergleiche im Rahmen der Gaussian random fields Theorie durchgeführt, wobei sich die Zahl der unabhängigen Beobachtungen aus der räumlichen Glättung der Daten ergibt. Definiert werden dabei ein Signifikanzschwellenwert und eine minimale Größe von funktionell zusammengehörenden Voxels. In einer anschließenden *second-level*-Analyse werden auf Gruppenebene die für die einzelnen Probanden mittels *fixed-effects*-Analyse berechneten Effekte in einer *random-effects*-Analyse durch einfache t-Tests verglichen, und ebenfalls eine Korrektur für multiple Vergleiche durchgeführt.

## 2. Demenz vom Alzheimer Typ

### 2.1. Epidemiologie

Die Demenz vom Alzheimer Typ (DAT) ist die häufigste Demenzform, mit einem Anteil von 50-60% aller Demenzerkrankungen. In Deutschland leben derzeit etwa 1,1 Millionen Demenzkranke, zwei Drittel von ihnen leiden an einer Demenz vom Alzheimer Typ. Die jährliche Inzidenz für Deutschland beträgt rund 250 000 Neuerkrankungen.

Altersgruppe [Jahre]	Mittlere Prävalenzrate[%]	Geschätzte Krankenzahl in BRD nach Altersstruktur Anfang 2007
65-69	1,2	66000
70-74	2,8	111000
75-79	6,0	184000
80-84	13,3	288000
85-89	23,9	256000
≥ 90	34,6	197000
≥ 65	6,8	1102000

Tabelle 3: Prävalenz von Demenzen in Abhängigkeit vom Alter (Quelle: Weyerer S, Bickel H 2007 Epidemiologie psychischer Erkrankungen im höheren Lebensalter)

## **2.2. Risikofaktoren**

Neben dem Alterungsprozess an sich, welcher der offensichtlichste Risikofaktor ist, wurden von epidemiologischen Studien mehrere weitere Risikofaktoren vermutet. Einer davon ist die verminderte Reservekapazität des Gehirns, z.B. durch geringeres Gehirnvolumen, wiederholte Kopftraumata, niedrigen Erziehungs-, Bildungs- und Beschäftigungsstatus und niedrige mentale Fähigkeit in frühen Lebensabschnitten, sowie reduzierte mentale und physische Aktivität in späteren Jahren. [90] [122] [134] Die Reservekapazität des Gehirns wird determiniert durch die Zahl der Neuronen und deren synaptischer und dendritischer Organisation sowie durch lebensstilabhängige kognitive Strategien. Weitere Risikofaktoren umfassen arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus, Arteriosklerose, KHK, Nikotinabusus, Adipositas. [90] Ob diese als kausale Risikofaktoren für die DAT angesehen werden können oder eher durch Überlagerung einer zerebrovaskulären Pathologie die klinische Manifestation einer DAT beschleunigen können, obliegt weiteren Studien. Es existiert gewisse Evidenz aus Studien, dass die Einnahme von Vitamin B 12, Folsäure, Antioxidantien wie Vitamin C und E, ungesättigten Fettsäuren und der moderate Rotweinkonsum das Risiko für eine Demenz reduzieren können [116], allerdings sind diese Daten nicht einheitlich. Neben den genannten Umweltfaktoren, die die Manifestation einer DAT triggern können, scheint der genetische Hintergrund für die Manifestation ebenfalls der sporadischen Form der DAT eine wichtige Rolle zu spielen. Eine große, populationsbasierte Zwillingsstudie zeigte, dass die „Vererbbarkeit“ der sporadischen Form der DAT bei ca. 80 % liegt. [60]

## **2.3. Genetik**

### **2.3.1. Familiäre Form der DAT**

Die familiäre DAT wird autosomal-dominant vererbt und zeichnet sich durch Manifestation vor dem 65. Lebensjahr aus. Mutationen des Amyloid Precursor Protein (APP) Gens auf Chromosom 21 oder der Presenilin 1 (PSEN1) und Presenilin 2 (PSEN 2) Gene liegen der familiären Form der Erkrankung zugrunde. [62] [112] [172] Allerdings ist die familiäre Form der DAT mit Prävalenz unter 0,1% selten. [73]

### 2.3.2. Sporadische Form der DAT

Zwei verschiedene Forschergruppen berichteten 1993 unabhängig voneinander über die Assoziation zwischen Apolipoprotein E (APOE)  $\epsilon$ 4 Allel und DAT. [28] [150] Es wurde gezeigt, dass das APOE  $\epsilon$ 4 Allel das Risiko für Alzheimer Demenz um das dreifache bei heterozygoten und um das fünfzehnfache bei homozygoten Trägern erhöht. [51] Dabei operiert das APOE  $\epsilon$ 4 Allel v.a. durch Senkung des Alters der Manifestation der Erkrankung. Der genaue molekulare Mechanismus ist noch unklar, da APOE essentiell für die Amyloid  $\beta$ -Deposition ist, beschleunigt es vermutlich die A $\beta$  Ablagerung und die Ausbildung von Plaques. [78] Es wird vermutet, dass das APOE  $\epsilon$ 4 Allel am meisten zum genetischen Risiko der Entwicklung der sporadischen Form der DAT beiträgt [151], verschiedene Studien berichteten über schwache Assoziation mit anderen Genen, aber ohne Nachweis einer signifikanten Korrelation. [12] Die sporadische Form der DAT hat eine komplexe und heterogene Entität, mit möglicherweise vorhandener komplexer Interaktion zwischen mehreren genetischen Faktoren sowie Umwelt- und Lebensstilfaktoren.

### 2.4. Pathogenese

Die charakteristischen histologischen Merkmale der Alzheimer-Krankheit sind die Amyloidplaques und die Neurofibrillen in den medialen Temporallappen und anderen Teilen des Cortex sowie die Degeneration von Neuronen und Synapsen. Die senilen Plaques bestehen aus pathologisch gespaltenem Amyloidprotein, dem Amyloid  $\beta$  Peptid (A $\beta$ ). Das A $\beta$  wird im Rahmen des normalen Zellmetabolismus produziert. Bei der Alzheimer-Krankheit besteht eine gestörte Bilanz zwischen der A $\beta$ -Produktion und dessen Entfernung aus dem Gehirn, was zunehmend zu seiner Ablagerung führt. Die Neurofibrillen bestehen aus hyperphosphorylierten Tau-Proteinen, die zu paarigen helikalen Filamenten aggregieren. [70] [139] Tau ist ein normales axonales Protein, das an Mikrotubuli bindet und diese stabilisiert. Die Phosphorylierung von Tau wird durch die Bilanz zwischen Kinasen (z.B. GSK-3 $\beta$ , CDK5) und Phosphatasen (z.B. PP-1, PP-2A) reguliert. Die Hyperphosphorylierung von Tau bei der DAT beginnt intrazellulär und führt zur Ablagerung von Tau und weiteren Mikrotubuli-Proteinen, was zu einem Zerfall der Mikrotubuli und zur Schädigung des axonalen Transports führt. [83] Die Ablagerung von Amyloidplaques und Neurofibrillen beginnt Jahre bis Jahrzehnte vor der klinischen Manifestation einer AD und folgt dabei einem voraussehbaren hierarchischen Muster. [15]

Basiert auf großen Autopsieserien, wurde 1991 von Braak und Braak die zeitliche Abfolge der Ablagerung der histopathologischen Veränderungen in sechs Stadien unterteilt. Nach ihrem Modell erfolgt die Akkumulation der Neurofibrillen zunächst in den transentorhinalen und entorhinalen Cortices und gelegentlich im Hippocampus (transentorhinale Stadien), gefolgt von ausgeprägter Neurofibrillenablagerung im transentorhinalen Cortex und Hippocampus und sogar Neurofibrillen im Neocortex in Stadien 3 und 4 (limbische Stadien). In Stadien 5 und 6 kommt es zu einer ausgeprägten Ablagerung von Neurofibrillen in allen neokortischen Assoziationsarealen und auch in den primär sensorischen Arealen (isokortische Stadien). Eine AD manifestiert sich mit großer Wahrscheinlichkeit bei Akkumulation von Neurofibrillen in den neokortischen Assoziationsarealen. Die Verteilung seniler Plaques weist dagegen weniger zeitliche Gleichmäßigkeit auf. Die histopathologischen Veränderungen, insbesondere die Neurofibrillen, korrelieren in ihrer Konzentration im Hippocampus mit dem Grad der hippocampalen Atrophie, gemessen mittels CT [136] und MRT [84], sowie mit dem Grad der regionalen Glukoseverstoffwechslung, gemessen mittels PET. [34]

Die klinische Symptomatik der AD wird nicht primär durch die Ablagerung der NF und Amyloidplaques verursacht, sondern vielmehr durch den damit assoziierten Neuronen- und Synapsenverlust. Die hirmorphologische Atrophie resultiert aus dem Verlust von Neuronen, Synapsen und axonalen Strukturen. Allerdings stellen die AP und NF keine spezifischen histopathologischen Korrelate der Alzheimer Krankheit dar, sondern können auch in anderen kognitiv degenerativen Zuständen auftreten und in ihrer Akkumulation stark vom Alter abhängen. Die interindividuell zum Teil stark inkohärente Beeinträchtigung der Kognition bei gleicher Ausprägung der hirmorphologischen Pathologie erklärt sich durch das interindividuell unterschiedliche Ausmaß vorhandener Reservemechanismen wie genetischer Prädisposition, Gehirnvolumen, Ausbildungsgrad, Alter, Präsenz komorbider Faktoren wie zerebrovaskulärer Läsionen etc.

Einige Studien weisen auf ein Zusammenwirken zwischen der A $\beta$ - und einer zusätzlichen zerebrovaskulären Pathologie bei der Ätiologie der DAT hin. [50] [122] Grund dieser Hypothese ist die Annahme, dass ein degenerativ verändertes mikrovaskuläres System zur gestörten A $\beta$ -Entfernung aus dem Gehirn führt. [82] [196] Experimentelle Studien zeigten, dass zerebrale Ischämieprozesse in vermehrter APP-Expression und A $\beta$ -Ablagerung resultieren. [91] [163]

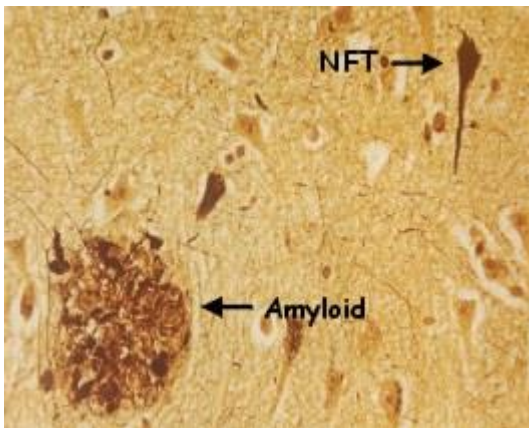


Abb. 6 Amyloidplaques und NFT (Quelle: med.kuleuven.be)

Ob eine koexistierende zerebrovaskuläre Pathologie kausal zur Entwicklung der DAT agiert, oder eher unabhängig zu den neurodegenerativen Veränderungen durch Verminderung der Reservekapazität des Gehirns die Manifestation der DAT beschleunigen kann, ist noch umstritten. [155] [177]

Diverse andere Hypothesen wurden zur Erklärung der Pathogenese der DAT vorgeschlagen, umfassend u.a. Anomalien von den Zellzyklus regulierenden Proteinen, inflammatorische Mechanismen, oxidativen Stress und mitochondriale Dysfunktion mit Störungen des neuronalen Metabolismus. [1] [61] [153] [189] Jeder dieser Mechanismen trägt zur Pathogenese bei, zu welchem Grad jeder Mechanismus die Eskalation des Erkrankungsprozesses mitbestimmt, ist noch unsicher.

## 2.5. Klinik

Die DAT hat einen langsam progredienten Verlauf mit progressiven Einbußen des episodischen Gedächtnisses, zu denen im Verlauf Aphasie, Apraxie, Agnosie sowie allgemeine kognitive Symptome wie herabgesetzte Kritikfähigkeit, Störungen der Orientierung und Unfähigkeit zum Treffen von Entscheidungen und zur Alltagsbewältigung hinzutreten.

### 2.5.1. Diagnose

Die Diagnose der DAT wird auf Basis der Anamnese sowie klinischer, neurologischer und psychiatrischer Untersuchungen gestellt. Laborchemische Untersuchungen, wie z.B. Schilddrüsenfunktionsstörungen, Vitamin B 12-Spiegel etc., und die Medikamentenanamnese sollten differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden.

Zerebrale Bildgebung, wie CT und MRT, ist diagnostisch wichtig, u.a. auch zum Ausschluß alternativer Ursachen von Demenz wie Gehirntumore, subduraler Hämatom, zur Darstellung zerebrovaskulärer Pathologie mit Mikroinfarkten. Die in der Bildgebung beobachtete zerebrale Atrophie mit erweiterten Ventrikeln und kortikalen Sulci ist nicht spezifisch für die DAT und hat somit keinen diagnostischen Wert. [137]

Die NINCDS-ADRDA-Kriterien (National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) [123] werden zur Diagnose der DAT breit eingesetzt und beruhen bei der Diagnose überwiegend auf Ausschluß anderer Demenzursachen (s. Tab.4). Sogar für Patienten, deren Verlauf über Jahre verfolgt wurde, ist die diagnostische Genauigkeit mit Sensitivität von ca. 80% und Spezifität von rund 70% [102] relativ niedrig.

<b>Sichere Alzheimer-Krankheit (neuropathologische Diagnosesicherung post mortem)</b>
<b>Klinisch wahrscheinliche Alzheimer-Krankheit</b>
I. Notwendige Voraussetzungen:
Zeichen einer Demenz in der klinischen Untersuchung und bei neuropsychologischen Tests (z.B. MMS) Defizite in zwei oder mehr kognitiven Bereichen Fortschreitende Verschlechterung des Gedächtnisses und anderer kognitiver Funktionen Keine Bewusstseinsstrübung Beginn zwischen dem 40. und 90. Lebensjahr Ausschluss einer anderen körperlichen oder neurologischen Krankheit, die für die Symptomatik verantwortlich gemacht werden kann
II. Unterstützende Befunde:
Fortschreitende Verschlechterung der Sprache (Aphasie), Motorik (Apraxie) und Wahrnehmung (Agnosie) Beeinträchtigung des Alltagslebens und Verhaltensänderungen Positive Familienanamnese für Alzheimer-Krankheit, besonders, falls neuropathologisch gesichert Normalbefund einer Liquoranalyse, unspezifische EEG-Veränderungen, CCT-gesicherte Progression einer zerebralen Atrophie
III. Mit der Diagnose einer wahrscheinlichen Alzheimer-Krankheit vereinbar
Plateaus im Krankheitsverlauf Begleitsymptome wie Depression, Schlaflosigkeit, Inkontinenz, Wahn, Verknennung, Halluzinationen, „katastrophisierende Reaktionen“, Störungen des Sexualverhaltens, Gewichtsverlust Besonders bei fortgeschrittener Erkrankung: erhöhter Muskeltonus, Myoklonien, Gangstörungen, Krampfanfälle Normales CT
IV. Befunde und anamnestische Angaben, die die Diagnose einer Alzheimer-Krankheit unwahrscheinlich erscheinen lassen
Plötzlicher Beginn (apoplexartig) Früh auftretende fokal-neurologische Ausfälle: Hemiparesen, Anopsien, Ataxien

Früh auftretende Krampfanfälle und Gangstörungen
<b>Klinisch mögliche Alzheimer-Krankheit</b>
Demenzielles Syndrom mit atypischer Symptomatik oder atypischem Verlauf ohne erkennbare andere neurologische oder internistische Demenzursache Demenzielles Syndrom mit gleichzeitig vorliegender anderer Erkrankung, die auch eine Demenz erzeugen kann, in diesem Fall aber nicht als entscheidende Ursache angesehen wird Progredientes Defizit in nur einem kognitiven Bereich

Tabelle 4: NINCDS/ADRDA-Kriterien für eine sichere, wahrscheinliche und mögliche Alzheimer-Krankheit

In neuester Zeit wird nach neuen Biomarkern mit ausreichend Sensitivität und Spezifität bei der Diagnose bereits der prädementiellen klinischen Phase der Alzheimer Krankheit geforscht [2], was Interventionen in früheren Stadien des Erkrankungsprozesses ermöglichen würde. Obwohl von den Diagnoserichtlinien aufgrund fehlender größerer prospektiver Studien noch nicht offiziell empfohlen, stellen MRT-Messungen der Atrophie des medialen Temporallappens, PET-Untersuchungen von Glukosemetabolismus und  $\beta$ -Amyloidablagerungen sowie Biomarker im Liquor cerebrospinalis möglicherweise erfolgsversprechende Strategien bei der Diagnose bereits früher klinischer Stadien der Alzheimer Krankheit dar.

### 2.5.1.1. MRT

Die ersten degenerativen Veränderungen im Verlauf der Erkrankung umfassen den medialen Temporallappen (Hippocampus und entorhinaler Cortex). [16] Viele Studien haben gezeigt, dass eine hippocampale Atrophie die DAT von normaler kognitiver Funktion im Alter mit rund 80-90% Genauigkeit differenzieren kann. [87] Allerdings ist die Atrophie des Hippocampus und entorhinalen Cortex auch in anderen Demenzformen, wie der frontotemporalen Demenz und der vaskulären Demenz präsent, sodass sich differentialdiagnostische Schwierigkeiten ergeben. [57] [107]

### 2.5.1.2. PET

Ein mittels 18-FDG-PET diagnostizierter Hypometabolismus des temporalen und parietalen Cortex und des posterioren Cingulum unterscheidet mit Sensivität von ca. 93% zwischen Patienten mit DAT und kognitiv nicht eingeschränkten älteren Personen. [74] [87] Zudem wurde für FDG-PET eine relativ hohe Differenzierungskapazität zwischen DAT

und anderen Demenzformen berichtet. [128] [173] Weitere Studien zeigen, dass temporoparietaler Hypometabolismus mit hoher Genauigkeit die Progression vom Stadium der LKS in die DAT voraussagen kann. [3] [25]

### **2.5.1.3. Biomarker des Liquor cerebrospinalis**

Über die diagnostische Genauigkeit der Liquormarker T-Tau (totales Tau), P-Tau (phosphoryliertes Tau) und A $\beta$ 42 wurde von zahlreichen Studien berichtet. [11] Dabei ist das T-Tau bei Patienten mit DAT auf ca. das 3fache der Kontrollkonzentration im Liquor kognitiv nicht beeinträchtigter älterer Personen erhöht, vermutlich als Resultat akzelerierter neuronaler und axonaler Degeneration. Bezüglich gesunder älterer Menschen wurde eine Sensitivität von 84% und Spezifität von 91% von T-Tau für die Diagnose der DAT berichtet. [10] Dagegen zeigen Patienten mit DAT eine im Vergleich zu gesunden Kontrollen um etwa 50% erniedrigte Konzentration von A $\beta$ 42 im Liquor, aufgrund dessen Ablagerung in Amyloidplaques, darüber wurden eine Sensitivität von 89% und Spezifität von 90% gegenüber gesunder älterer Kontrollpersonen berichtet. [10]

Das Heranziehen der o.g. Biomarker trägt differentialdiagnostisch zur Abgrenzung der DAT von anderen Erkrankungen mit Beeinträchtigung der Kognition bei (Depression, M. Parkinson), allerdings ist das Potential dieser Marker zur Abgrenzung bezüglich anderer Demenzformen wie der Demenz mit Lewy-Körperchen und der frontotemporalen Demenz nicht ausreichend. [11] Einige Studien zeigen einen hohen prädiktiven Wert der Biomarker für die Progression vom Stadium der LKS zur DAT (Sensitivität 95%/Spezifität 83-87%). [72]

## **3. Leichte kognitive Störung**

### **3.1. Einführung des Konzepts**

Auf dem Weg zum völlig entwickelten Demenzsyndrom durchläuft das Individuum normalerweise ein Stadium beeinträchtigter Kognition, was sich nicht signifikant auf dessen soziale Interaktionen und Alltagsbewältigung auswirkt. Der Begriff „Leichte kognitive Störung“ bezieht sich auf Personen, die die Diagnosekriterien der AD oder anderer Demenzformen nicht erfüllen, jedoch in gewissem Ausmaß eine kognitive Einschränkung zeigen. Shah et al. beschrieben diesen Status als Phase progredienter kognitiver Degeneration, die der Manifestation der AD vorausgeht. [171] Allerdings



verdeutlichen Divergenzen angewandter Kriterien und Konzepte, dass die degenerative Progression nicht zwangsläufig die einzige Verlaufsform der leichten kognitiven Störung sein muss. Laut Petersen et al. [148] stellt die LKS eine Gedächtnisbeeinträchtigung bei ansonsten normaler allgemeiner kognitiver Funktionsfähigkeit dar. Die LKS ist keine etablierte Diagnose, sondern vielmehr ein Konzept, für welches verschiedene Kriterien vorgeschlagen und danach modifiziert wurden. Die Definition der LKS nach Petersen et al. [148] umfasst: 1) Präsenz einer Gedächtnisbeeinträchtigung, bestätigt durch Informanten (z.B. Angehöriger) 2) nicht beeinträchtigte allgemeine kognitive Leistungsfähigkeit 3) intakte Fähigkeit zur Alltagsbewältigung 4) objektivierbare Gedächtnisbeeinträchtigung im Vergleich zur alters- und bildungsentsprechenden Norm 5) keine Demenz. 2001 wurden die obigen Kriterien durch Petersen et al. [147] revidiert und wie oben dargestellt auf die amnestische Variante der LKS (a-LKS) bezogen. Andere Formen der LKS wurden ebenfalls beschrieben, wie beispielsweise md-LKS (multiple Domänen leicht beeinträchtigt), bei der nicht-demente Personen Defizite in multiplen kognitiven Arealen demonstrieren und im Verlauf an AD oder anderen Demenzformen erkranken können, sowie LKS, bei der Patienten Defizite in anderen kognitiven Domänen als Gedächtnis zeigen, wie z.B. Sprache, visuell-räumlichen Fähigkeiten etc. \*

Zahlreiche Studien untersuchten den kognitiven Verlauf bei Patienten mit LKS und anderen Formen kognitiver Beeinträchtigung und berichteten über die hauptsächlichsten Outcomes über einen Zeitraum von 5 Jahren: 1) progressiv degenerativer Verlauf bis zur Demenzentwicklung, insb. AD 2) Tod 3) Verbesserung der Kognition 4) Stabilität der kognitiven Leistung mit der Zeit. (s.u.)

Nicht-demente Personen mit kognitiver Beeinträchtigung der amnestischen Variante zeigen einen schnelleren kognitiven Verfall als kognitiv unbeeinträchtigte Individuen. [32] Petersen et al. berichteten über eine Progressionsrate zur Demenz von 10-15% pro Jahr für Individuen mit LKS. [148] Hohe Progressionsraten über 2 Jahre wurden ebenfalls von Johansson und Zarit [94] (11fach höher über 2 Jahre und 7fach höher über 4 Jahre verglichen mit kognitiv nicht beeinträchtigten Individuen) und Flicker et al. [54] berichtet. Bozoki et al. [14] unterteilten Patienten in solche mit isoliertem Gedächtnisdefizit und andere mit Gedächtnisdefizit und zusätzlichem Defizit in anderen kognitiven Domänen wie z.B. Aufmerksamkeit, Sprache, visuell-räumlicher Funktionalität etc.

\* In der vorliegenden Arbeit wendet sich das Interesse der amnestischen Variante der LKS zu, nachfolgend wird dafür vereinfachend die Abkürzung LKS angewendet.

Über Intervalle von 2 bzw. 3 bzw. 5 Jahren berichteten sie über eine Progressionsrate zur AD von 6% bzw. 15% bzw. 44% in der Gruppe mit isoliertem Gedächtnisdefizit. In der anderen Gruppe mit einem zusätzlichen kognitiven Defizit wurden Progressionsraten von 24% bzw. 69% bzw. 91% für die gleichen Untersuchungszeiträume berichtet. Die Heterogenität der Ergebnisse resultiert aus den Unterschieden zwischen den studierten Populationen und den Diagnosekriterien der LKS. Trotz der Variation in den Ergebnissen verschiedener Forschungsgruppen wird es klar, dass ein großer Prozentsatz kognitiv beeinträchtigter Personen innerhalb weniger Jahre eine Progression der degenerativen Veränderungen mit Manifestation einer Demenzerkrankung erlebt. Diverse Studien berichteten über höhere Progressionsraten von Patienten mit LKS zur AD über 3 Jahre als über 6 Jahre. [17] [94] [143]

Andere Studien zeigten höhere Mortalitätsraten unter Patienten mit LKS. Hogan et al. [77] berichteten, dass 49% der untersuchten Patienten mit LKS über einen Zeitraum von 5 Jahren starben, verglichen mit 31% der untersuchten Kontrollen. Johansson und Zarit [93] berichteten über ein 7fach höheres Mortalitätsrisiko über 2 Jahre für Personen mit leichter kognitiver Dysfunktion, verglichen mit nicht beeinträchtigten Kontrollen. Frisoni et al. [56] dokumentierten ein nahezu 2fach höheres Risiko für Individuen mit LKS im Vergleich zu gesunden Kontrollen.

Im Gegensatz dazu zeigten andere Studien, dass eine beträchtliche Zahl von Patienten mit LKS im Verlauf kognitiv stabil bleiben oder sogar eine Verbesserung der kognitiven Leistung erreichen kann. Wolf et al. [193] untersuchten Patienten mit LKS über einen Zeitraum von 2,7 Jahren und berichteten, dass 19,5% der lebenden Personen nach dem o.g. Untersuchungsintervall eine Verbesserung der kognitiven Leistung um die altersentsprechende Norm erreichen, und weitere 61% kognitiv stabil bleiben konnten. Ritchie et al. [156] definierten die LKS als unstabilen Zustand; in ihrer Studie erfüllten nur 7-17% der zu Beginn nach Petersens Kriterien diagnostizierten Patienten mit LKS die Diagnosekriterien ein Jahr später. Ergebnisse aus dem Kungsholmen Project [143] zeigten, dass ca. 25% der nicht-dementen Individuen mit kognitiver Störung eine Verbesserung der kognitiven Leistung nach 3 Jahren zeigten. Nachdem die Patienten eine Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit erreichen und nicht mehr die Kriterien einer LKS erfüllen, haben sie kein signifikant erhöhtes Risiko für degenerative Progression und Demenzentwicklung über die nächsten 3 Jahre verglichen mit Individuen, bei denen nie eine kognitive Beeinträchtigung diagnostiziert werden konnte.

Das Konzept der LKS ist daher heterogen. Viele der Patienten mit LKS entwickeln im Verlauf eine Demenzerkrankung, wenn der Beobachtungszeitraum lang genug ist [33] [39]

[54] [148] [156] [157] [183], allerdings ist es möglich, dass die kognitive Beeinträchtigung keine Progredienz erfährt und nicht zur Demenzentwicklung führt. [157]

### **3.2. Kognitive Defizite der a-LKS**

Defizite in multiplen kognitiven Domänen existieren Jahre bis Jahrzehnte vor der Manifestation einer AD, dabei stellen Beeinträchtigungen des episodischen Gedächtnisses die häufigste Manifestationsform der prädementiellen Phase der Erkrankung dar. Der Grad der Ausprägung der kognitiven Defizite erscheint relativ stabil bis einige Jahre vor der Manifestation einer AD. Studien veranschaulichen, dass die kognitiven Defizite des prädementiellen Stadiums in Untersuchungstests diverser kognitiver Domänen festgehalten werden können, wie z.B. Tests zur psychomotorischen Funktionalität [121], perzeptualen Geschwindigkeit [49], Aufmerksamkeit [115], zu verbalen Fähigkeiten [86], abstrakter Begründungsfähigkeit [48] sowie zur visuell-räumlichen Funktionalität [79]. Obwohl durch verschiedene Studien eine Beeinträchtigung mehrerer kognitiver Domänen im Rahmen der LKS gezeigt wird, stellt die Einschränkung im Bereich des episodischen Gedächtnisses das am häufigsten apparente kognitive Defizit i.S. von Prävalenz und Ausprägungsgrad dar. Tests zum episodischen Gedächtnis umschließen Aufgaben zum bewußten Wiederabruf von Informationen in ihrem zeitlichen und situativen Kontext. In Studien zeigen Patienten mit LKS Einschränkungen des episodischen Gedächtnisses bezogen sowohl auf verbale [183], als auch auf nicht-verbale [175] Informationsinhalte. Defizite treten dabei bei allen Formen des Abrufs der Informationsinhalte, d.h. sowohl beim freien Abruf [68], als auch beim Abruf anhand von Hinweisreizen oder sogar bei der Wiedererkennung von Informationsinhalten [4] [58].

Zahlreiche Studien beschäftigen sich mit der Frage, wieviele Jahre vor der Manifestation einer AD die kognitiven Defizite auftreten sowie wie deren longitudinaler Verlauf mit der Zeit ist. Darunter wurden teilweise lange Intervalle zwischen dem Auftreten der kognitiven Defizite und der klinischen Diagnose einer AD berichtet. Elias et al. [46] dokumentierten Zeitfenster bis zu 12 Jahren zwischen der Manifestation von Defiziten in Tests zum episodischen Gedächtnis und zur abstrakten Begründungsfähigkeit und der Diagnose einer AD. LaRue und Jarvik [106] berichteten Defizite in kognitiven Tests 20 Jahre vor der klinischen Diagnose der AD. Zwei weitere Studien zeigten Defizite in MMSE [174] und Tests zum episodischen Gedächtnis [5] 7 Jahre vor Diagnose einer AD, die in ihrer Ausprägung jedoch bis etwa 3,5 Jahre vor Diagnose stabil blieben. Chen et al. [24] berichteten über eine beschleunigte Verschlechterung in Aufgaben zum episodischen

Gedächtnis und zu exekutiven Funktionen zwischen 3,5 und 1,5 Jahren vor der klinischen Diagnose einer AD.

### **3.3. Neuronale Basis der amnestischen Variante der LKS**

Die Beeinträchtigung des episodischen Gedächtnisses i.R. der LKS beruht hauptsächlich auf neuronalen Veränderungen im Hippocampus und entorhinalen Cortex. Die essentielle Bedeutung dieser Gehirnareale für die Intaktheit des episodischen Gedächtnisses wurde durch zahlreiche Studien der strukturellen [109] und funktionellen [21] [110] Bildgebung sowie in Läsionsstudien [179] [186] demonstriert. De Leon et al. [36] untersuchten den Grad der hippocampalen Atrophie bei Patienten mit LKS, leichter Form der AD, moderater bis schwerer AD sowie bei gesunden Kontrollen und konnten eine starke Korrelation zwischen der Ausprägung der hippocampalen Atrophie und der Schwere der kognitiven Degeneration zeigen. Xu et al. [197] berichteten, dass Messungen der Volumina von Hippocampus und entorhinalem Cortex zwischen Personen mit LKS, Patienten mit milder AD und gesunden Kontrollen unterscheiden konnten. Jack et al. [85] untersuchten prospektiv die Entwicklung einer AD unter Individuen mit LKS und beobachteten, dass das hippocampale Volumen ein signifikanter Prädiktor für die eventuelle zukünftige Entwicklung einer AD unter Patienten mit LKS ist.

Zahlreiche Studien konnten ebenfalls Veränderungen in zusätzlichen Gehirnarealen nachweisen, die i.R. des prädementiellen Stadiums der Alzheimer-Krankheit und der LKS auftreten. Morris und Price [132] beobachteten eine ausgeprägte Plaqueformation im temporalen Neocortex unter Patienten mit prädementiellen Stadium der Alzheimer-Krankheit. Killiany et al. [99] untersuchten in ihrer Studie Regionen des limbischen Systems und berichteten, dass das Volumen des superioren temporalen Sulcus sowie die Volumendifferenz zwischen dem rechten und dem linken anterioren Cingulum erfolgreich voraussagen kann, bei welchen Patienten mit prädementiellen Stadium der Alzheimer-Krankheit nach einem follow-up-Intervall von 3 Jahren sich eine AD manifestieren wird. Diverse Studien widmeten sich in diesem Sinne ebenfalls der zentralen Bedeutung des Frontallappens für die Intaktheit des episodischen Gedächtnisses, veranschaulicht durch Studien zur funktionellen Bildgebung [21], Läsionsstudien [190] und weitere [18] [113] [133] [164].

### **3.4. Bedeutung der zerebralen Bildgebung für die Diagnose einer LKS**

#### **3.4.1. Einführung**

Die strukturelle volumetrische MRT und die PET/SPECT sind die am häufigsten angewandten bildgebenden Verfahren in Studien zur LKS. Trotz beobachteter Variationen demographischer und klinischer Parameter zwischen verschiedenen Studien werden signifikante Volumenreduktionen von Hippocampus und entorhinalem Cortex bei Patienten mit LKS, verglichen mit gesunden Kontrollen regelmäßig beschrieben. Die Atrophie des Hippocampus und entorhinalen Cortex bei Patienten mit LKS sind bewährte Risikofaktoren für die Entwicklung einer AD im Verlauf. In PET und SPECT-Untersuchungen wird die Verminderung der Zirkulation und des Glukosestoffwechsels in tempoparietalen Assoziationsarealen, posterioem Cingulum und Hippocampus mit einem erhöhten Risiko für die spätere Progression zur AD assoziiert. Prospektive Studien, die ein quantitatives EEG einsetzen, zeigen eine Assoziation zwischen erniedrigter  $\beta$ -, erhöhter  $\theta$  -, verminderter  $\alpha$ - Frequenz, verlangsamter Grundfrequenz und der späteren AD-Entwicklung bei Patienten mit LKS. [47] [80] [88] Bildgebende Verfahren haben den Vorteil, in vivo sowohl strukturell, als auch funktionell alters- und krankheitsassoziierte Veränderungen des menschlichen Gehirns zu veranschaulichen und deren Progression im Verlauf zu verfolgen. Dies würde die Diagnose kognitiver Alterationszustände bereits vor Auftreten eindeutiger klinischer Symptomatik ermöglichen und damit die Einleitung präventiver Interventionsstrategien indizieren.

#### **3.4.2. Befunde der strukturellen Bildgebung in LKS und früher AD**

Basierend auf den Braak-und-Braak-Stadien können strukturelle und funktionelle Veränderungen in der präklinischen AD im entorhinalen Cortex, Hippocampus und anderen limbischen Strukturen vermutet werden, gefolgt von Alterationen in neokortischen Assoziationsarealen.

##### **3.4.2.1. Medialer Temporallappen (MTL)**

Die breite Anerkennung der überlegenen Bedeutung der Hippocampusatrophie für die Diagnose der AD [92] sowie als Prädiktor für die spätere Entwicklung einer AD bei nicht dementen Individuen [37] resultiert primär aus CT-Studien. Das limbische System hat bei der AD eine selektive Vulnerabilität, sodass MRT-Studien zur LKS und AD häufig den

Fokus ihrer Aufmerksamkeit auf Veränderungen im Hippocampus, entorhinalen Cortex und Amygdala legen. Die Atrophie des Hippocampus und entorhinalen Cortex stellen die am häufigsten von Studien berichteten gehirnmorphologischen Veränderungen bei der LKS dar. [38] [40] [161] [185] [194] Die Mehrheit der Studien berichtete eine Verminderung des hippocampalen Volumens in Patienten mit LKS um 9-15%, verglichen mit gesunden Kontrollen [27] [38] [40] [43] [161]. Für Patienten mit sehr milder Form der AD wurde dagegen ein um 18% [101] bis zu 38% [108] reduziertes Hippocampusvolumen verglichen mit gesunden Kontrollen berichtet. Studien, die den entorhinalen Cortex bei Patienten mit LKS untersuchten, berichteten ebenfalls über signifikante Verminderung dessen Volumens um 13-32%, verglichen mit gesunden Kontrollen der gleichen Altersgruppe. [40] [43] [100] [185] Ergebnisse von Patienten mit milder AD [103] [130] weisen auf die frühe Beteiligung der Amygdala im Rahmen des Verlaufs der AD hin, jedoch liegen nur wenige Studien vor, die die Amygdala i.R. der LKS gezielt untersuchen.

#### **3.4.2.2. Temporoparietaler Assoziationscortex**

Diverse Studien wiesen auf typische regionale Defizite im kortikalen Metabolismus und Blutfluss im posterioren parietalen und temporalen Cortex bei Patienten mit AD hin. [89] Temporoparietale Stoffwechselalterationen wurden ebenfalls in jungen, kognitiv nicht beeinträchtigten Trägern des ApoE4  $\epsilon$ 4-Allels berichtet. [154]

#### **3.4.2.3. Posteriores Cingulum**

Das menschliche Cingulum ist essentiell für die intakte Funktion des Gedächtnisses sowie für visuell-räumliche Funktionen. Die Verminderung der Rate an regionaler Glukoseverstoffwechslung im Cingulum erfolgt vor den Veränderungen im temporoparietalen Cortex [127] und scheint bereits in der Phase vor Manifestation der AD präsent zu sein. [129]

Obwohl eine gegebene Atrophie von Hippocampus und entorhinalem Cortex allgemein anerkannt das Risiko für nachfolgende Entwicklung einer AD im Verlauf einer LKS erhöht, hat allein die Messung deren Volumina im individuellen Fall keinen ausreichenden prognostisch prädiktiven Wert, sodass zusätzliche Prädiktoren herangezogen werden sollten, wie gezielte Bildgebung der neokortikalen Areale im temporalen und parietalen Lappen [26] [99], des Cingulum [99] sowie des Gesamtvolumens des Gehirns. [119] [135]

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass spezifische Regionen des Hippocampus und der präfrontalen Cortices essentiell für eine normale Gedächtnisfunktion sowohl bei jungen, als auch bei älteren Personen ist. Der Hippocampus und die weiteren Strukturen des MTLs sind wichtig für die Etablierung von Assoziationen zwischen primär unabhängigen Informationsinhalten i.R. assoziativer Enkodierungsprozesse. [45] [180] Patienten mit klinischer AD zeigen eine niedrigere Aktivierung im Hippocampus und weiteren Strukturen des medialen Temporallappens während Einprägung neuer Informationsinhalte in fMRT-Studien verglichen mit älteren kognitiv gesunden Kontrollen. [63] [69] [97] [118] [144] [160] [176] Desweiteren wurde bei AD-Patienten in diesem Zusammenhang häufig ebenfalls eine vermehrte Aktivierung in neokortikalen Regionen beobachtet, was einen kompensatorischen Mechanismus darstellen kann. [65] [144] [178] fMRT-Studien von Patienten mit LKS liefern uneinheitliche Ergebnisse. Manche von ihnen beobachten sehr früh im Verlauf einer LKS eine Phase höherer Aktivierung in hippocampalen und parahippocampalen Regionen während Lernprozesse im Vergleich zu Kontrollen. [41] [42] Das stellt vermutlich ebenfalls einen kompensatorischen Mechanismus zur Aufrechterhaltung einer intakten Fähigkeit zum Einprägen neuer Informationsinhalte bei bereits vorhandenen sehr frühen pathologischen Veränderungen dar. Während späterer Phasen der LKS mit bereits signifikanten Gedächtniseinschränkungen zeigt sich mittels fMRT, wie bei der AD, ebenfalls eine verringerte Aktivierung des Hippocampus während Prozesse zum Einprägen neuer Information. [118] Eine weitere Studie untersuchte anhand fMRT mit 4T-Magnetfeld Prozesse des Lernens und des Erinnerns bei Patienten mit LKS und kognitiv gesunden älteren Kontrollen. [149] Eingesetzt wurden Aufgaben zum assoziativen Lernen (Gesichter-Namen-Paarassoziationen). Die während des Einprägens aktivierten Gehirnareale (präfrontal, medial temporal, parietal) waren ähnlich zu jenen, aktiviert i.R. des Abrufs, dabei war die Ausdehnung der Aktivierung in den o.g. Arealen während des Wiederabrufs größer. Patienten mit LKS zeigten in dieser Studie weniger Aktivierung bilateral in Regionen des frontalen Cortex während Lernens und Erinnerns, links im Hippocampus während Erinnerns und links im Cerebellum während Lernens, verglichen mit gesunden älteren Kontrollen. Darüber hinaus bestand in der Patientengruppe während Erinnerns in den posterioren Frontallappen vermehrt Aktivierung, verglichen mit der Kontrollgruppe. Die verminderte Hippocampusaktivierung während Erinnerns korrelierte in dieser Studie am besten mit dem klinischen Grad der Ausprägung der kognitiven Einschränkung.

## 4. Das menschliche Gedächtnis

### 4.1. Gedächtnisarten

Das menschliche Gedächtnis ist als Produkt der Interaktion seiner Einzelkomponenten zu verstehen. Auf der Basis von klinischen und neuropsychologischen Tests ist es ersichtlich, dass verschiedene Patientengruppen große Schwierigkeiten bei bestimmten Gedächtnistests haben können, während sie bei anderen unbeeinträchtigt bleiben und sich in ihrer Leistung nicht von der Normalpopulation unterscheiden. Solche Beobachtungen werden durch Ergebnisse bildgebender Studien unterstützt, die zeigen, dass je nach gestellter Aufgabe, z.B. in einem Gedächtnistest, verschiedene Gehirnstrukturen aktiviert werden. Auf der Basis dieser Beobachtungen wird das Gedächtnis in Subsysteme unterteilt, wobei diese Klassifikation des Gedächtnisses je nach Autor variieren kann. Etabliert hat sich die Unterteilung des Gedächtnisses nach Tulving in das deklarative (explizite) und das nicht-deklarative (implizite). [7] [22] [184] Das deklarative Gedächtnis umfasst den bewußten Abruf von Ereignissen und Fakten. Zum deklarativen Gedächtnis gehören das semantische, episodische und das Kurzzeitgedächtnis (Arbeitsgedächtnis), zum nicht-deklarativen - das prozedurale Gedächtnis und das perzeptuale Repräsentationssystem.

*Das episodische Gedächtnis* beinhaltet Informationen, gebunden am räumlich-zeitlichen Kontext ihres Geschehens wie persönliche Erlebnisse, aber auch auswendig gelerntes Material (Wortlisten, Gedichte) und ihr meist bewusstes Abrufen. Das Abrufen der gespeicherten Information kann durch die Verwendung von kontextualen Hinweisreizen verbessert werden. Durch neuropsychologische Testverfahren wie Aufgaben zum Lernen, Abrufen und/oder Wiedererkennen von verbalem und non-verbalem Material lässt sich die Intaktheit des episodischen Gedächtnisses überprüfen.

*Das semantische Gedächtnis* umfasst dagegen das allgemeine Wissen einer Person. *Das Arbeits- oder Kurzzeitgedächtnis* ermöglicht das Halten und die Bearbeitung von Information, die gegenwärtig im Fokus der Aufmerksamkeit steht. Die Information wird nur zeitbegrenzt gespeichert, dabei erfolgt das Halten der Informationsinhalte innerhalb des Arbeitsgedächtnisses ausschließlich bewusst.

*Das prozedurale Gedächtnis* umfasst diejenigen Inhalte, die sich, ohne dass eine bewusst abrufbare Lernepisode notwendig ist, in einer beobachtbaren Verhaltensänderung äußern.



[22] Zum prozeduralen Gedächtnis gehören die im Laufe der Zeit erworbenen motorischen Fertigkeiten (Radfahren, Schwimmen, Gehen) wie auch die erlernten kognitiven Fähigkeiten (z.B. Lesen). Das Erlernen von den prozeduralen Fertigkeiten ist meist schrittweise und langsam, der Abruf erfolgt automatisch, die im prozeduralen Gedächtnis gespeicherten Inhalte werden in der Regel nicht vergessen, auch wenn sie mehrere Jahre nicht praktiziert worden sind. [167]

*Das perzeptuale Repräsentationssystem* wird bei der Identifikation von Objekten in der Umwelt angewendet, es operiert auf automatischem und unbewusstem Niveau, weil Aufgaben, die das PRS aktivieren (sog. *priming tasks*), keinen bewussten Abruf von früher erworbenen Informationen erfordern. Solche Aufgaben sind z.B. die Identifikation von Wörtern, das Vervollständigen von Wortfragmenten (perzeptuale priming tasks), sowie die Wortassoziation, z.B. zu einer gegebenen Kategorie (konzeptuale priming tasks).

## 4.2. Das Gedächtnis im Alter

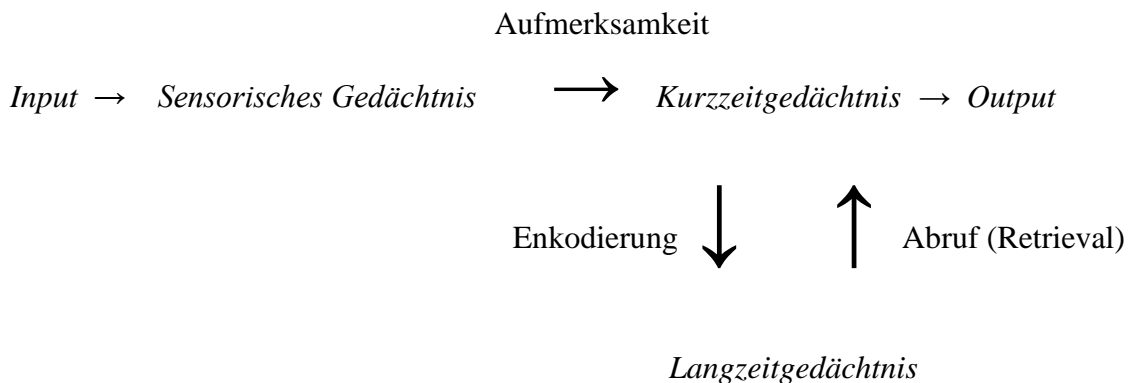
Ein gewisser kognitiver Abbau gehört zum normalen Ablauf des Alterungsprozesses und wird in dieser Hinsicht als physiologisch betrachtet. Ein Alterungsprozess ohne jegliche kognitive Beeinträchtigung und ohne Begleiterkrankungen, die ihrerseits je nach Ätiologie eine deutliche Rolle bei der Ausbildung kognitiver Defizite haben können (z.B. arterielle Hypertonie, Arteriosklerose, andere vaskuläre Erkrankungen, Diabetes mellitus etc.), ist eher eine Rarität, man spricht bei solchen Personen von einem sogenannten *successful aging process*. Der kognitive Abbau im Verlauf des Alterungsprozesses betrifft jedoch nicht alle Subsysteme des Gedächtnisses gleichermaßen. Zahlreiche Studienergebnisse unterstützen die Beobachtung, dass es zu bedeutenden Altersdefiziten im episodischen Gedächtnis kommt, und dass kognitive Defizite in vergleichbarem Maße in keinem der anderen Subsysteme vorkommen. Ergebnisse aus longitudinalen Studien [162] zeigen ein stabiles Niveau im episodischen Gedächtnis bis zu einem Alter von 60 Jahren, gefolgt von einer steilen Funktionsabnahme unter den 65-85jährigen Probanden. Vergleichbare Ergebnisse wurden von der longitudinalen prospektiven Betula Studie geliefert [138]. Darüber hinaus werden in einigen Studien [75] [76] [138] [188] signifikante Geschlechtsunterschiede beobachtet: bis zu einem Alter von 70 Jahren sind weibliche Personen weniger beeinträchtigt in ihrem episodischen Gedächtnis als Männer, jenseits dieses Alters scheinen die Geschlechtsunterschiede zu verblasen. Im Vergleich dazu besteht beim semantischen Gedächtnis eine Zunahme der Leistungsfähigkeit im Laufe der Lebenszeit in der Altersspanne vom 35-40. bis zum 55-60. Lebensjahr, die danach von

einer signifikanten Abnahme gefolgt wird. [9] [114] [138] [168] [169] In der Altersentwicklung dieser Gedächtniskomponente sind keine signifikanten Geschlechtsunterschiede beobachtet worden. [75] In den genannten Studien ist dieses Subsystem mittels Tests zum Wortverständnis und Fragen zum allgemeinen Wissen geprüft worden. Die Leistungsabnahme im semantischen Gedächtnis wird hauptsächlich eher durch Informationsabrufschwierigkeiten im Alter als durch strukturelle Gehirnveränderungen erklärt. Im Bereich des Arbeitsgedächtnisses ergeben Studien keine nennenswerten Altersdefizite im Laufe des normalen Alterungsprozesses. Im perzeptuellen Representationssystem werden keine konzeptuellen oder perzeptuellen Altersdefizite, sowie keine Geschlechtsunterschiede [75] beobachtet. Inhomogene Ergebnisse liefern Studien zu den alterungsbedingten Veränderungen im prozeduralen Gedächtnis: einige von ihnen berichten keine relevanten Defizite [170], während andere [195] solche Unterschiede mit steigendem Alter beobachtet haben. Diese Inkohärenz könnte daraus resultieren, dass verschiedene Testaufgaben in den verschiedenen Studien zu teilweise unterschiedlichem Maße andere kognitive Komponenten als das prozedurale Gedächtnis per se in Anspruch nehmen, sodass die Aufgaben zum Teil auch Leistungen des Arbeitsgedächtnisses, der visuell-räumlichen Fähigkeiten und anderer erfordern. Defizite in diesen anderen, involvierten Systemen könnten zur Beobachtung von Alterungsdefiziten im prozeduralen Gedächtnis führen, welches primär als Funktionssystem des primären motorischen Cortex gesehen werden kann. Dieser bleibt im Alter relativ unbeeinträchtigt. [31]

### **4.3. Gedächtnisprozesse**

Lang vor der Einführung der fMRT hat man versucht, das Gedächtnis und seine Funktionsweise zu verstehen und die zuständigen Gehirnregionen zu identifizieren. Experimentelle Gedächtnisstudien begannen mit der Etablierung der Psychologie als Wissenschaft und der Arbeit von Hermann Ebbinghaus in 1880. Läsionsstudien zeigten die Bedeutung partieller Gehirnstrukturen für die normale Funktionsfähigkeit des menschlichen Gedächtnisses, deutlich am Beispiel des Patienten H.M., der infolge einer bilateralen Resektion der vorderen Pole der Temporallappen postoperativ die Fähigkeit zum Einprägen neuer Informationsinhalte vollständig verloren hatte. Funktionelle MRT-Studien haben dazu beigetragen, die funktionelle Organisation des menschlichen Gedächtnisses besser zu verstehen, und legten nahe, dass das intakte Gedächtnis als Zusammenspiel multipler Gehirnareale und nicht als Leistung einzelner spezifischer

Regionen zu erfassen ist. Das episodische Gedächtnis umfasst die kognitiven Prozesse, die für die Fähigkeit des Speicherns und Abrufs von Erinnerungen gebunden im zeitlichen und räumlichen Kontext ihres Geschehens zuständig sind. Unsere Fähigkeit, Informationen über die Vergangenheit zu speichern, sich diese in Erinnerung zu rufen und sie zu verwenden, um für die Zukunft zu planen, ist für die Durchführung komplexer Aufgaben essentiell. Die Konsolidierung eines Sachverhalts als Bestandteil des Gedächtnisses erfolgt in mehreren Schritten, die nachfolgend dargestellt werden.



Der Prozess des Lernens (Enkodieren) ermöglicht die Etablierung eines Bestandteils des sensorischen Inputs als Konstrukt innerhalb des Gedächtnisses durch Zuwendung unserer Aufmerksamkeit. Dieses Konstrukt kann zu einem späteren Zeitpunkt aus dem Kurzzeit- oder Langzeitgedächtnis abgerufen werden. Das Enkodieren umfasst die Prozesse, die während des Erlebens eines Ereignisses ablaufen und die Umwandlung der Information, z.B. von Stimuli aus der sensorischen Umgebung, in die mentale Repräsentationsform.

Die Enkodierung ist ein Vorgang, der mit der Perzeption von Stimuli aus der Umgebung beginnt. Die perzipierten Stimuli werden zum Hippocampus weitergeleitet und zu einem einheitlichen Erlebnis kombiniert. [131] Im Hippocampus wird der Input analysiert und entschieden, ob er in das Langzeitgedächtnis überführt werden soll. Durch Konsolidierung der Informationsinhalte werden diese enkodierten Erinnerungen, die behalten werden, aus dem Kurzzeit- in das Langzeitgedächtnis überführt. Die Konsolidierung kann dabei bewusst oder unbewusst ablaufen. Erfahrungen und Informationen werden eher konsolidiert, wenn sie eine persönliche Bedeutung beinhalten, emotional besetzt sind oder mit einer intensiven Begleitkomponente (Geräusch, Erscheinung etc.) verbunden sind. Die genauen Mechanismen der Konsolidierung sind allerdings im Einzelnen noch zu erforschen. Synapsenplastizität (Modifikation vorhandener Synapsen sowie

Synaptogenese), Aktivierung von Genexpression und Neurotransmitter spielen bei der Organisation und Neuorganisation des Gehirns als Antwort auf unsere Erfahrungen eine entscheidende Rolle. [187]

Der Vorgang des Abrufens einer Erinnerung aus dem Gedächtnis in das Bewusstsein wird als Retrieval oder Wiedergewinnung bezeichnet. Es werden drei Arten der Informationswiedergewinnung (Retrieval) unterschieden: freies Retrieval, Retrieval anhand von Hinweisreizen und Serienretrieval (s. Tabelle 5).

#### 4.4. Einflussfaktoren auf Enkodierung und Retrieval

##### 4.4.1. Aufmerksamkeit

Diese ist vor allem während der Enkodierungsphase von Bedeutung. Die Ausführung einer Zweitaufgabe während der Enkodierung kann den Erfolg des Retrievalprozesses bei der Hauptaufgabe wesentlich beeinträchtigen. [30] Bei dem Retrievalprozess an sich wurde gezeigt, dass geteilte Aufmerksamkeit die Antwortzeit verlängern kann, aber nur wenig bis keinen Einfluss auf die Richtigkeit der Antwort hat. [6] Dies gilt insbesondere für das freie Retrieval. [29]

Art der Informationswiedergewinnung	Aufgabe	Ziel
Freies Retrieval	z.B. Wortliste	Abruf der Wortliste in jeglicher Reihenfolge
Retrieval anhand von Hinweisreizen	z.B. Wortpaare (als Hinweisreiz kann jeder Stimulus verwendet werden, der als Erinnerung wirken kann: z.B. auch olfaktorische, visuelle, auditorische Reize)	Abruf des fehlenden Wortes nach Angabe des korrespondierenden Wortes aus dem Wortpaar
Serienretrieval	Angabe der abzurufenden Informationen in definierter Reihenfolge	Abruf mit Einhalten der vorgegebenen Reihenfolge

Tabelle 5: Darstellung verschiedener Formen des Erinnerns

#### **4.4.2. Motivation**

Jegliche Form der Motivation (präsentierter Stimulus, persönliche Angst vor Fehlantwort) führt zu größerem Erfolg beim Retrievalprozess. [158] Das Ergebnis ist davon abhängig, wie der Erfolg dem Teilnehmer präsentiert wurde (kürzere Antwortzeit vs. richtige Antwort).

#### **4.4.3. Kontext**

Ähnliche Kontextbedingungen wie während der Lernphase verbessern den Abruf der Information [44], da die Umgebungsmerkmale als Teil der gespeicherten Information enkodiert werden (s.o.).

#### **4.4.4. Geschlechtsspezifische Unterschiede**

Es wurde gezeigt, dass Frauen eine bessere Leistung in Aufgaben zum episodischen Gedächtnis haben als Männer. Beide Geschlechter unterscheiden sich nicht in der Leistung in Aufgaben zum semantischen oder Arbeitsgedächtnis. Es wird vermutet, dass diese Geschlechtsunterschiede auf verschiedenen Strategien der Informationsverarbeitung und geschlechtsspezifischer gehirnmorphologischer Asymmetrie beruhen. [71]

#### **4.5. Bildgebende Studien**

PET-Studien untersuchten die Aktivierung im Hippocampus während Aufgaben zur Enkodierung und zum Erinnern von Inhalten aus dem episodischen Gedächtnis und konnten zeigen, dass Aktivierung während der Enkodierung in den rostralen Teilen des Hippocampus vorliegt, während Aufgaben zum Abrufen dagegen - in kaudalen Arealen des Hippocampus. [111] Grady et al. führten 1995 eine PET-Studie mit Messung des zerebralen Blutflusses bei jungen und älteren Probanden während Enkodierens und Erinnerns von visuellen Stimuli (Gesichtern) durch. [64] Bei den jungen Versuchsteilnehmern zeigte sich ein erhöhter zerebraler Blutfluss rechts im Hippocampus sowie im linken präfrontalen und temporalen Cortex während des Enkodierens. Bei der Wiedererkennung der Gesichter zeigten die jungen Probanden Aktivierung im rechten präfrontalen und parietalen Cortex. Die älteren Teilnehmer zeigten dagegen keine signifikante Aktivierung in den bei den jungen Probanden aktivierten Arealen während der Enkodierung, dagegen einen erhöhten zerebralen Blutfluss im rechten präfrontalen Cortex während der Wiedererkennung. Weitere bildgebende Studien (PET) zeigten wiederholt

einen vermehrten zerebralen Blutfluss während Erinnerns in den folgenden 6 Regionen: 1) im präfrontalen Cortex, insb. der rechten Hemisphäre; 2) in hippocampalen und parahippocampalen Regionen des medialen Temporallappens; 3) im anterioren Cingulum; 4) im posterioren Cingulum, Precuneus, Cuneus; 5) im inferioren parietalen Cortex, insb. an der rechten Hemisphäre; 6) im Cerebellum, v.a. links. [96] [140] Die spezifische Rolle jeder dieser Regionen ist noch ungeklärt, es wird jedoch vermutet, dass der rechte präfrontale Cortex beim Versuch des Abrufs von Informationen aus dem Gedächtnis aktiviert wird [96] [140], der mittlere Temporallappen beim bewussten Abruf [166], und das anteriore Cingulum bei der Wahl des gesuchten Inhalts aus der abgerufenen Information. [53]

Bildgebende Studien veranschaulichten die Beteiligung vom präfrontalen Cortex (PFC) bei Aufgaben zum episodischen Gedächtnis. [21] Dabei wurde ein asymmetrisches Aktivierungsmuster des PFC beobachtet in Abhängigkeit davon, ob den Probanden Aufgaben zur Enkodierung (dann links lateralisiert) oder zum Abruf (rechts lateralisiert) von Information gegeben wurden. Auf dieser Basis wurde das HERA (Hemispheric Encoding Retrieval Asymmetry) Modell vorgeschlagen. Allerdings wurden Abweichungen vom HERA Modell beobachtet, z.B. bei Erinnerungsaufgaben, wo bilaterale PFC Aktivierungen festgestellt worden sind [96] [111]. Andere Autoren [64] stellten die Hypothese eines aufgabenspezifischen Lateralisierungsmusters auf, abhängig davon, ob verbale oder non-verbale Aufgaben zum episodischen Gedächtnis bearbeitet wurden.

Allerdings sind Lern- und Erinnerungsprozesse keineswegs getrennt und unabhängig voneinander. Während des Enkodierens eines präsentierten Objekts laufen gleichzeitig Erinnerungsprozesse ab, die den Abruf von früher erworbenem (semantischem) Wissen über das Objekt bewirken. Andererseits repräsentiert der Abruf aus dem episodischen Gedächtnis ein Ereignis, das seinerseits gleichzeitig Objekt für Enkodierung sein kann.

## **II. Experimenteller Teil**

### **1. Fragestellung**

Unser Ziel ist die Untersuchung neuronaler Korrelate veränderter Gedächtnisfunktionen bei Patienten mit amnestischer Variante der Leichten Kognitiven Störung im Vergleich zu gesunden Kontrollen (zur Zusammensetzung der Gruppen s. Tabelle 7) im Rahmen von standardisierten Aufgaben zum Lernen von Wortlisten. Das Interesse dieser Arbeit richtet sich insbesondere auf die Unterschiede in den Aktivierungsmustern während des Lernprozesses in Abhängigkeit von der eingesetzten Lernstrategie (gestütztes Lernen vs. gestörtes Lernen vs. Baseline) und der untersuchten Gruppe (Patienten vs. Probanden). Die Baseline stellt ein passives Ruhestadium (z.B. als visuelle Fixation) zwischen den einzelnen Experimentaufgaben dar.

### **2. Materialien und Methoden**

#### **2.1. Versuchsteilnehmer**

In die Untersuchung wurden 24 Patienten eingeschlossen, die die Diagnosekriterien einer amnestischen LKS erfüllten, sowie 16 kognitiv nicht beeinträchtigte Kontrollen. Bei dem untersuchten Kollektiv handelte es sich entweder um ambulante Patienten des Zentrums für kognitive Störungen der Psychiatrischen Klinik des Klinikums rechts der Isar, TU München, oder um deren gesunde Angehörige. Alle Teilnehmer haben eine Einverständniserklärung gemäß den Richtlinien der Ethikkommission des Klinikums rechts der Isar unterschrieben.

Bei jedem Studienteilnehmer wurden umfassende klinische und neurologische Untersuchungen durchgeführt, bestehend aus ausführlicher Anamneseerhebung, neurologischer Untersuchung, neuropsychologischen Tests, für die Patientengruppe zusätzlich Erhebung fremdanamnestischer Angaben durch Befragung der Angehörigen sowie Laboruntersuchungen. Die neuropsychologische Testung umfasste Tests zum Benennen von Objekten, Gedächtnistests für verbales und non-verbales Material, Tests zum Lernen, Wiedergeben und Wiedererkennen einer Wortliste, zur konstruktiven Praxis und verbalen Flüssigkeit (CERAD-Testbatterie), desweiteren wurden Tests zur Aufmerksamkeit, kognitiven Geschwindigkeit und Flexibilität und zur affektiven

Gestimmtheit eingesetzt. Die angewendeten Erhebungsinstrumente sind in Tabelle 6 dargestellt.

<b>Bereich</b>	<b>Instrument</b>
Kognitive Leistungsfähigkeit	Deutschsprachige Version der neuropsychologischen Batterie des Consortium for the Establishment of a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD-NP) [Thalman 1997]; California Verbal Learning Test [Delis 1988]; Trail Making Test A und B; Rey-Figure-Test
Globale Einschätzung des Schweregrades kogn. Beeinträchtigung	Clinical Dementia Rating (CDR) [Hughes 1982]
Aktivitäten des täglichen Lebens	Fragebogen der Alzheimer's Disease Cooperative Study (ADCS-MCI-ADL) [Galasko 1997]
Nicht-kognitive Verhaltensänderungen	Neuropsychiatric Inventory (NPI) [Cummings 1994]
Prämorbid Intelligenz	Mehrfachwahl-Wortschatztest (MWT-B) [Lehrl 1977]
Depressive Stimmung	Beck Depression Inventory [Beck 1962]

Tabelle 6: Neuropsychologische Erhebungsinstrumente

In die Patientengruppe wurden nur Personen mit einem FDG-PET-Befund eingeschlossen, der mit einer beginnenden Alzheimer-Pathologie vereinbar war (i.S. eines Hypometabolismus temporoparietal, im Hippocampus oder im posterioren Cingulum), zusätzlich wurde in der Patientengruppe eine Alltagsbeeinträchtigung durch Auswertung des Alltagsbewältigungspotentials mittels des Bayer-ADL-Skalas durch Befragen der Angehörigen ausgeschlossen, gemäß den Diagnosekriterien einer a-LKS. Aus der Studie ausgeschlossen wurden außerdem Personen mit schweren internistischen, neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen, die zu einer kognitiven Beeinträchtigung führen können, wie z.B. Z.n. Apoplex, M. Parkinson, Depression, Alkoholismus, aufgrund der durchgeführten MRT-Untersuchungen ebenfalls Personen mit Herzschrittmachern, metallischen Implantaten und Fremdkörpern, Klaustrophobie. 5 Kontrollpersonen und 9 Patienten wurden wegen arterieller Hypertonie mit  $\beta$ -Blockern, ACE-Hemmern und Calciumantagonisten behandelt, 6 Kontrollen und 11 Patienten berichteten über eine Dauermedikation mit Statinen aufgrund Hypercholesterinämie. Kein Versuchsteilnehmer stand unter Medikation mit Psychopharmaka, insbesondere wurde für



die Einnahme von Cholinesteraseinhibitoren kontrolliert. Die genauen Ein- und Ausschlusskriterien sind Tabelle 8 zu entnehmen.

Parameter	Kontrollen	Patienten
Anzahl, n	16	24
Alter, Jahre	68,1 ± 3,8	69,3 ± 8,1
Geschlecht m/w	10/6	13/11
Bildungsjahre < / > 12J.	10/6	14/10
CDR, Durchschnittspunktzahl	0 ± 0	2,2 ± 0,*
MMSE	29,6 ± 0,5	27,7 ± 1,1
CERAD-Punktzahl:		
MBNT	14,8 ± 0,3	14,0 ± 1,0
Wortflüssigkeit	22,5 ± 2,8	18,0 ± 4,4
Wortliste Gedächtnis	10,6 ± 0,6	6,7 ± 2,5
Visuokonstruktive Praxis	10,8 ± 0,3	10,6 ± 0,7
Wortliste/Abrufen	7,4 ± 1,3	4,3 ± 2,1
Wortliste/Wiedererkennen	19,6 ± 0,5	18,6 ± 1,4

Tabelle 7: Angaben zu Patienten- und Kontrollgruppe  
 Daten präsentiert als Mittelwert ± Standardabweichung; CDR, Clinical Dementia Rating scale;  
 MMSE, Mini-Mental State Examination; CERAD, Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease. MBNT, Modifizierter Boston Naming Test,  $P < 0.05$  Differenz zw. Gruppen.

Einschlusskriterien Patienten	Ausschlusskriterien Patienten
1. Eine um 1,5 Standardabweichungen unterhalb der Altersnorm liegende Leistung im verbalen Gedächtnistest (verzögerter Abruf der CERAD-Wortliste) 2. Keine Minderung der allgemeinen intellektuellen Leistungsfähigkeit 3. Keine Einschränkungen bei Alltagstätigkeiten 4. Einstufung im Clinical Dementia Rating (CDR) mit 0,5 5. Altersentsprechender oder mit beginnender AK vereinbarer struktureller Befund im cranialen MRT 6. Hypometabolismus temporoparietal oder im posterioren Cingulum im $^{18}\text{F}$ -FDG-PET 7. Schriftliche Einverständniserklärung	1. Vorliegen einer Demenz nach ICD-10-Kriterien 2. Vorliegen von Erkrankungen, die ursächlich für die Entwicklung einer Demenz sein können (z. B. Hirninfarkt, Parkinson-Krankheit) 3. Vorliegen einer anderen psychiatrischen Erkrankung (z. B. Depression) 4. Schwere oder instabile körperliche Krankheit 5. Behandlung mit kognitiv wirksamen Medikamenten (z.B. Cholinesterase-Hemmern, Ginkgo biloba, Memantinen) 6. Teilnahme an anderen Forschungsprojekten 7. Mangelnde deutsche Sprachkenntnisse 8. Hör- oder Sehminderung, die mit der Durchführung des Projekts kollidiert 9. Metallimplantate 10. Bekanntes Anfallsleiden

Tabelle 8 a): Ein- und Ausschlusskriterien für die Patientengruppe

<b>Einschlusskriterien Kontrollen</b>	<b>Ausschlusskriterien Kontrollen</b>
1. Keine subjektiven Klagen über kognitive Leistungsminderung 2. Ergebnisse der kognitiven Tests innerhalb der Altersnorm 3. Keine Einschränkungen der Alltagsbewältigung 4. Altersentsprechender struktureller Befund im cranialem MRT 5. Einstufung im Clinical Dementia Rating (CDR) mit 0 6. Keine Demenz bei Verwandten ersten Grades 7. Schriftliche Einverständniserklärung	1. Vorliegen einer psychiatrischen Erkrankung (z. B. Depression) 2. Schwere oder instabile körperliche Krankheit 3. Mangelnde deutsche Sprachkenntnisse 4. Hör- oder Sehminderung, die mit der Durchführung des Projekts kollidiert 5. Metallimplantate 6. Bekanntes Anfallsleiden

Tabelle 8 b): Ein- und Ausschlusskriterien für die Kontrollgruppe

## 2.2. Untersuchungsstruktur und –ablauf

Die bei Patienten und Probanden durchgeführten fMRT-Messungen sind in Methodik und Ablauf jeweils identisch. Außerhalb des MR-Scanners werden Patienten und Probanden i. R. eines standardisierten Übungsexperiments mit den verschiedenen Aufgaben vertraut gemacht. Nach einer etwa einminütigen Übersichtsaufnahme des Kopfes, die für die korrekte Positionierung des Kopfes wichtig ist, folgen drei funktionelle Durchgänge. Dabei erfüllen Patienten und Kontrollen drei verschiedene Aufgaben.

Die erste Aufgabe bezieht sich auf das Lernen von zwei verschiedenen Wortlisten mit zwei unterschiedlichen Lernstrategien. Die Wörter werden einzeln für jeweils fünf Sekunden auf einer Leinwand außerhalb des MR-Scanners präsentiert. Diese Leinwand wird über ein Spiegelsystem für den Patienten/Probanden im Scanner sichtbar gemacht. Jedes Wort wird insgesamt viermal präsentiert. Das Lernen der Wörter aus der ersten Wortliste erfolgt gestützt, indem der Patient/Proband zu jedem Wort einen kurzen Satz bilden soll. Diese Lernstrategie soll den Enkodierungsprozess erleichtern. Wörter aus der zweiten Wortliste werden durch Wortwiederholung (nicht-gestütztes Lernen) und Zählen der rotmarkierten Buchstaben (gestörtes Lernen) gelernt. Während dieser Lernaufgabe werden ununterbrochen etwa 200 MR-Messungen durchgeführt. Die Zeit für eine einzelne Messung beträgt drei Sekunden.

Im zweiten Durchgang erfüllen die Patienten/Probanden eine Aufmerksamkeitsaufgabe. Dabei werden auf der Leinwand Kombinationen von Hinweis- und Zielreizen präsentiert. Die Zielreize erscheinen an verschiedenen Stellen auf dem Display, mit oder ohne

zusätzliche Ablenkreize. Die Hinweisreize geben an, wo sich der nächste Zielreiz befinden wird. Entsprechend den verschiedenen Zielreizen müssen Tasten einer Tastenbox auf Hüfthöhe des Patienten/Probanden möglichst schnell gedrückt werden. Wieder werden etwa 200 MR-Messungen à 3 Sekunden ununterbrochen durchgeführt.

Im dritten Untersuchungsteil sollen die Versuchsteilnehmer die zuvor gelernten Wörter aus beiden Wortlisten hinweisgestützt erinnern. Dabei werden die ersten drei Buchstaben von zuvor gelernten Wörtern präsentiert. Diese sollten zu den gelernten Wörtern vervollständigt werden. Zusätzlich wurden aus drei Buchstaben bestehende Wortanfänge von im ersten Untersuchungsdurchgang nicht gelernten Wörtern präsentiert, die zu einem beliebigen, sinnvollen Wort ergänzt werden sollten. Während dieser Aufgabe werden über 10 Minuten etwa 200 MR-Messungen durchgeführt.

Zum Abschluss der Messsitzung wird eine ca. fünf Minuten dauernde anatomische Aufnahme des Gehirns gemacht, die als Ergänzung zu den funktionellen Aufnahmen eine verbesserte anatomische Lokalisierung der gefundenen Aktivitäten erlaubt. Zusätzlich erfolgt außerhalb des MR-Scanners eine schriftliche Überprüfung der Gedächtnisleistung, wieder mit den jeweiligen Wortanfängen der zuvor gelernten Wörter als Unterstützung.

### **2.3. fMRT-Datenerfassung**

Die fMRT-Aufnahmen erfolgten in einem 1,5 T Siemens Symphony System MR-Scanner. Die Erhebung der funktionellen Daten geschah durch Einsatz von Gradientenecho-EPI-Sequenzen (TE=50ms TR=3000ms Flip-Winkel=90° FoV=200mm<sup>2</sup> Matrix=64 x 64, 33 Schichten, Schichtdicke=4mm, und 0,4mm-Zwischenschichtraum; TE-*echo time*, TR-*repetition time*, FoV-*field of view*, T1-*inversion time*). Die ersten drei funktionellen Aufnahmen wurden vor der Datenanalyse verworfen. Von jedem Untersuchungsteilnehmer wurde ein T1-gewichteter anatomischer Datensatz erhoben (Einsatz von sog. *magnetization-prepared rapid acquisition gradient echo sequence*, wo TE=3,93 ms, TR=1500ms, TI=760ms, Flip-Winkel=5°, FoV=256mm<sup>2</sup>, Matrix 256=256,160 Schichten, Voxelgröße=1x1x1mm<sup>3</sup>).

### **2.4. Präprozessieren von fMRT-Daten**

Die fMRT-Datensätze für die einzelnen Untersuchungsteilnehmer wurden jeweils für die einzelnen Experimenteile präprozessiert durch Einsatz des Oxford Centre for Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain Software Library (FMRIB; FSL version 3.2),

statistical parametric mapping (Wellcome Department of Cognitive Neurology; SPM5) und des hausinternen Software für Matlab (MathWorks). Im ersten Schritt wurden alle dem Gehirn nicht zugehörigen Strukturen aus den EPI-Volumina entfernt. Dann wurde eine Bewegungskorrektur der einzelnen Volumenbilder der EPI-Zeitreihe durchgeführt, indem Algorithmen angewandt wurden, die die Aufnahmen einer Referenzaufnahme anpassen. So konnten Signalintensitätsverschiebungen zwischen Gehirnregionen, die aus Kopfbewegungen resultierten, minimiert werden. Anhand der gewonnenen Bewegungsparameter wurde dann für jeden Untersuchungsteilnehmer beurteilt, ob die Daten den Qualitätsanforderungen genügen und in die Auswertung einbezogen werden können. Eine Kopfbewegung des Probanden von mehr als 4 mm in der Translation und 3 Grad in der Rotation führt zu durch Vorverarbeitungsprozeduren nicht kompensierbaren Artefakten, sodass solche Probanden von der weiteren Analyse ausgeschlossen werden. Nach Coregistrieren der erhobenen fMRT-Daten erfolgte die Normalisierung der Daten auf die MNI-Standardgehirnvorlage (Montreal Neurological Institute, MNI), um interindividuelle Unterschiede in der Gehirnmorphologie zu kompensieren, sowie die räumliche Glättung. Dazu wendeten wir das 8x8x8mm Gaußsche Filter mit SPM5 an, das die Form einer Normalverteilungskurve hat.

## 2.5. Statistische fMRT-Datenauswertung

Die Ergebnisse für die einzelnen Probanden wurden jeweils für die einzelnen Experimenteile i.R. des allgemeinen linearen Modells mithilfe des Software-Pakets SPM2 (The Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk>) ausgewertet. Für jeden Probanden wurde die BOLD-Aktivität i. R. der untersuchten Bedingung pro Voxel gemessen, und es wurden t-Tests an den relevanten Kontrasten in jedem Bildelement des dreidimensionalen Hirnbilds durchgeführt. Für die hohe Anzahl der t-Tests wird i. R. der *Gaussian random fields* Theorie eine der Bonferroni-Korrektur entsprechende Korrektur für multiple Vergleiche unternommen und dabei der *family-wise-error* (FWE) berechnet. Dabei wurden ein Signifikanzschwellenwert und eine Minimalgröße zusammengehörender Voxels ( $k=10$ ) definiert. Die Beurteilung der Signifikanz erfolgt anhand eines Niveaus von  $P<0,05$ , korrigiert für multiple Vergleiche. Aus den Daten dieser *first-level-Analysis* entsteht für jeden Probanden eine räumliche Karte, die sogenannte  $\beta$ -map. In der anschließenden *second-level-Analysis* werden die auf der Einzelprobandenebene registrierten Signaländerungen i. R. der *random-effect-Analysis* mit erneuten t-Tests verglichen und erneut für die hohe Anzahl an t-Tests korrigiert

( $P < 0,05$ , korrigiert, Minimalgröße zusammengehörender Voxels = 10). Danach werden in der Zwischengruppenanalyse die auf Gruppenebene registrierten Signaländerungen jeweils für die einzelnen Bedingungen mithilfe von *two-sample* t-Tests an den erstellten räumlichen Karten jeder einzelnen Gruppe verglichen, um Aktivierungsunterschiede zwischen beiden Gruppen auf ihre statistische Signifikanz zu überprüfen.

### 3. Ergebnisse

Die Unterschiede der BOLD-Aktivierungsmuster im Zwischengruppenvergleich wurden für die Lernphase für folgende Bedingungen untersucht:

- Einprägen (Satzbilden und Zählen) vs. Baseline
- Einprägen (Satzbilden) vs. Baseline
- Einprägen (Zählen) vs. Baseline
- Einprägen Satzbuilden vs. Zählen
- Einprägen Zählen vs. Satzbuilden
- Baseline vs. Einprägen

Für jeden dieser Vergleiche, werden die BOLD-Aktivierungen für die gesamte Gruppe aus gesunden Kontrollpersonen und Patienten, für die einzelnen Gruppen und für den Zwischengruppenvergleich dargestellt.

<b>Gruppe</b>	<b>Prozentsatz erinnerter Wörter unter beiden Lernbedingungen</b>	<b>Prozentsatz erinnerter Wörter in der Bedingung gestütztes Lernen</b>	<b>Prozentsatz erinnerter Wörter in der Bedingung nicht-gestütztes Lernen</b>
Gesunde Kontrollen	74%	79%	72%
LKS-Patienten	62,7%	62,8%	62,6%

Tabelle 9: Gedächtnisleistung von Kontrollen und Patienten, gemessen am Prozentsatz erinnerter Wörter über beide Lernbedingungen, für gestütztes und für nicht-gestütztes Lernen

Der Vergleich der Verhaltensdaten zwischen Patienten- und Kontrollgruppe zeigt, dass während der Aufgabe zum hinweisgestützten verzögerten Abruf der zuvor gelernten Wortlisten die Patientengruppe signifikant schlechtere Resultate zeigte (gemessen als Prozentsatz der erinnerten Wörter für die jeweilige Bedingung und über beide Bedingungen).

### 3.1. Einprägen vs. BL

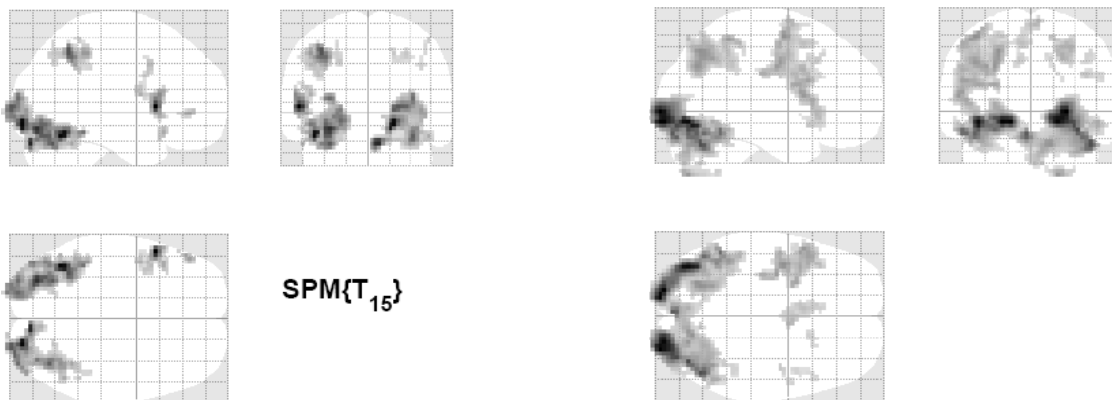
Statistisch signifikante Mehraktivierungen während der Lernphase, unabhängig von der eingesetzten Lernstrategie, wurden im Vergleich zur Baseline (*baseline condition*, BL) in beiden Gruppen im primären und sekundären visuellen Cortex (BA 17,18), in Arealen des inneren (inferioren) Temporallappens (Gyrus fusiformis), dem mittleren frontalen Gyrus, in Teilen des inferioren frontalen Gyrus (BA 44) und dem superioren und inferioren parietalen Lobulus verzeichnet.

#### 3.1.1. Gesunde Kontrollen (GK)

Während des Einprägens unabhängig von der Lernstrategie konnten wir in der Gruppe der GK vermehrt Aktivierungen in visuellen Assoziationsarealen (BA 17/18), Gyrus fusiformis, BA 44, dem inferioren parietalen Lobulus, dem superioren parietalen Lobulus und dem inferioren frontalen Gyrus registrieren.

#### 3.1.2. Patienten mit a-LKS

Während des Einprägens unabhängig von der Lernstrategie zeigte sich in der Patientengruppe im Vergleich zur Baseline vermehrt Aktivität in BA 17/18, BA6 (Teil des Prämotorischen Cortex), dem superioren parietalen Lobulus und dem mittleren Cingulum.



a)

b)

Abb. 7 Glassirnprojektion der signifikanten Aktivierung für den Vergleich Einprägen vs. BL für a) Kontrollgruppe und b) Patientengruppe

task	contrast	stats	N	corr	k	X <sub>mni</sub>	Y <sub>mni</sub>	Z <sub>mni</sub>	T	region
<b>enco</b>	<b>enco&gt;bl</b>	<b>os</b>	<b>40</b>	p<.05 <sub>FWE</sub>	16120	21	-93	-9	19.4	area 17, 18, fusiform
					233	39	39	39	9.2	middle frontal g
					6075	21	-93	-9	19.4	area 17, 18
					5422	-54	15	12	12.8	area 44
					1174	-24	-66	45	12.5	inferior parietal
		129	39	39	39	9.2	middle frontal g			
		<b>os</b>	<b>16 GK</b>	p<.05 <sub>FWE</sub>	652	21	-90	-9	15.4	area 17, 18
					613	-42	-60	-18	15.4	fusiforme gyrus
					114	-54	15	6	15.9	area 44
					147	-36	-54	51	12.7	inferior parietal
34	30				-63	48	8.6	inferior parietal		
22	48	-45	60	8.5	superior parietal					
15	-21	-66	42	8.6	superior parietal					
20	-48	42	0	10.1	inferior frontal g					
<b>os</b>	<b>24 MP</b>	p<.05 <sub>FWE</sub>	2204	27	-96	0	15.2			
			639	-42	-7	65	9.4	area 6, precentral g		
			405	-24	-66	48	9.4	superior parietal		
			164	18	-75	57	7.8	superior parietal		
			23	-9	21	38	7.1	middle cingulate		
<b>enco</b>	<b>enco&gt;bl</b>	<b>ts</b>	16 GK > 24 MP	no significant results						
			24 MP > 16GK	no significant results						
		<b>ts2</b>	16 GK > 16 MP	no significant results						
			16 MP > 16GK	no significant results						

Tabelle 10: Darstellung der Ergebnisse für den Vergleich Einprägen vs. BL für Gesamtkollektiv, Kontroll- und Patientengruppe

Die Zwischengruppenanalyse signifikant aktivierter Areale ergab keine signifikanten Resultate in Bezug auf Unterschiede in den Aktivierungsmustern zwischen Probanden- und Patientengruppe für diese Bedingung (Einprägen vs. Baseline).

### 3.2. Satzbildung vs. BL

Statistisch signifikante Mehraktivierungen für diese Bedingung zeigten sich in beiden Gruppen im Bereich von BA 17, 18, dem inferioren frontalen Gyrus, BA 44, Insula sowie dem superioren parietalen Lobulus für einen korrigierten Signifikanzschwellenwert  $P < 0,05$ . Für  $P < 0,01$ , korrigiert für multiple Vergleiche, zeigte sich in beiden Gruppen signifikante Mehraktivierung in BA 17,18, dem inferioren frontalen Gyrus, BA 44, der Insula, dem medialen frontalen Gyrus, BA 6 und dem superioren parietalen Lobulus.

#### 3.2.1. Gesunde Kontrollen

Während des gestützten Lernens zeigte sich in der Gruppe der gesunden Probanden im Vergleich zur Ruhephase signifikant vermehrt Aktivierung in BA 18, BA 44, Gyrus fusiformis.

#### 3.2.2. Patienten mit a-LKS

Vermeehrt Aktivierung zeigte sich im Bereich der BA 17, 18, BA 6, Gyrus praecentralis, des medialen frontalen Gyrus und der Insula.

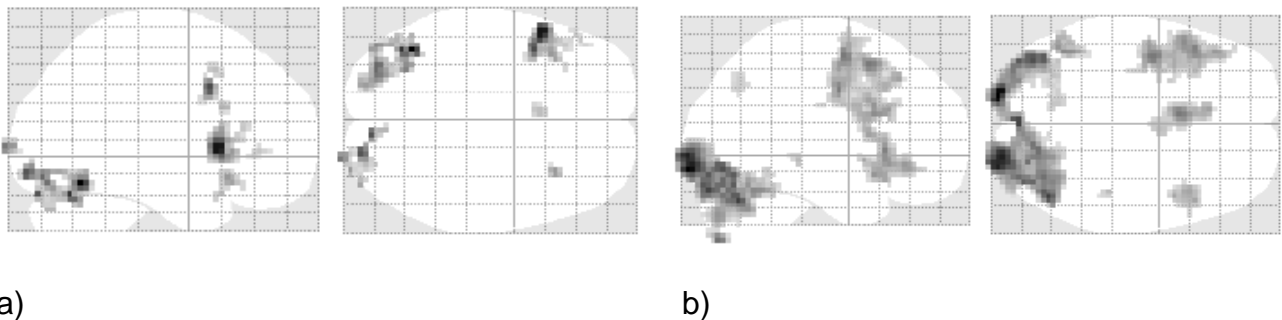


Abb. 8 Glasshirnprojektion der signifikanten Aktivierung für den Vergleich Einprägen (Satzbildern) vs. BL für a) Kontrollgruppe und b) Patientengruppe

task	contrast	test	N	corr	k	x <sub>mni</sub>	y <sub>mni</sub>	z <sub>mni</sub>	T	region
enco	satz>bl	os	40	$p < .05_{FWE}$	5667	21	-90	-9	15.3	area 17, 18
					4889	-48	21	3	12.0	inf frontal, BA 44
					1635	42	18	-6	10.2	insula lobe
					80	30	-60	51	6.9	superior parietal
				$p < .01_{FWE}$	4479	21	-90	-9	15.3	area 17, 18
					2896	-48	21	3	12.0	inf frontal, BA 44
					958	42	18	-6	10.2	insula lobe
					818	-6	15	51	11.6	medial frontal, BA6
					32	30	-60	51	6.9	superior parietal



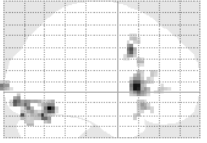
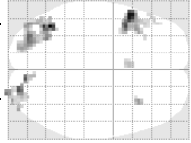
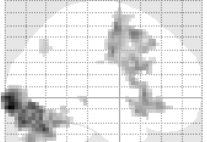
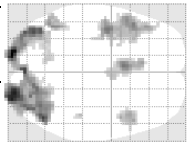
	satz>bl	os	16 GK	p<.05 <sub>FWE</sub>	176	-42	-60	-15	12.2	fusiforme g
					39	21	-90	9	11.0	area 18
					119	-54	15	3	12.6	BA 44
	satz>bl	os	24 MP	p<.05 <sub>FWE</sub>	1562	-18	-96	-9	15.3	area 17, 18
					722	-42	-3	60	9.3	precentral, BA 6
					209	-6	12	54	9.3	medial frontal, BA6
					89	42	18	-9	8.0	insula lobe
		ts	16 GK > 24 MP	no significant results						
			24 MP > 16GK	no significant results						
		ts2	16 GK > 16 MP	no significant results						
			16 MP > 16GK	no significant results						

Tabelle 11: Darstellung der Ergebnisse für den Vergleich gestütztes Lernen vs. BL für Gesamtkollektiv, Kontroll- und Patientengruppe

Die Zwischengruppenanalyse der in der Probanden- bzw. Patientengruppe als signifikant registrierten Aktivierungsareale unter dieser Bedingung (gestütztes Lernen vs. Baseline) ergab keine signifikanten Unterschiede.

### 3.3. Nicht-gestütztes/gestörtes Lernen vs. BL

Signifikante Mehraktivierung während der Phase des nicht gestützten/gestörten Lernens wurden im Vergleich zur Baseline in beiden Gruppen in BA 17, 18, 44, dem inferioren frontalen Gyrus und dem medialen frontalen Gyrus verzeichnet.

#### 3.3.1. Gesunde Kontrollen

Während der Aufgabe zum nicht-gestützten/gestörten Lernen zeigte sich in der GK-Gruppe eine signifikante Aktivierung in BA 18, Gyrus fusiformis, dem superioren parietalen Lobulus und in BA 44.

#### 3.3.2. Patienten mit a-LKS

Signifikante Aktivierung während dieser Lernphase registrierten wir in BA 18, Gyrus fusiformis, dem inferioren parietalen Lobulus, dem superioren parietalen Lobulus und in BA 44.

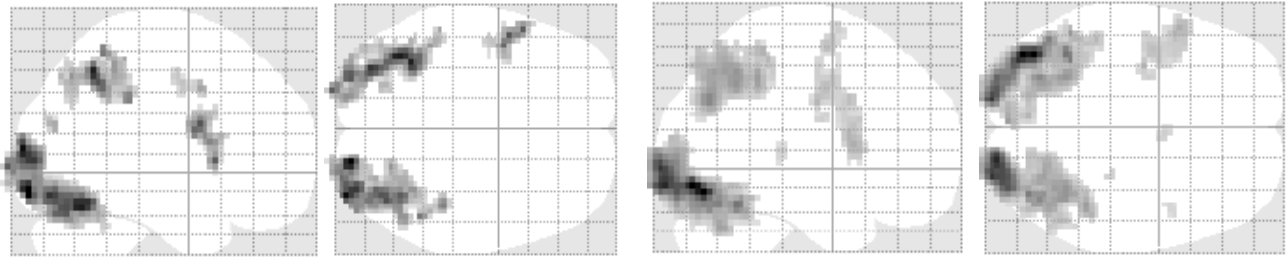


Abb. 9 Glashirnprojektion der signifikanten Aktivierung für den Vergleich nicht-gestütztes/gestörtes Lernen vs. BL für a) Kontrollgruppe und b) Patientengruppe

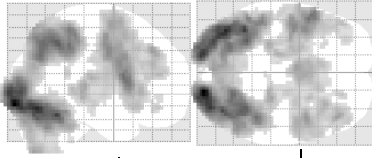
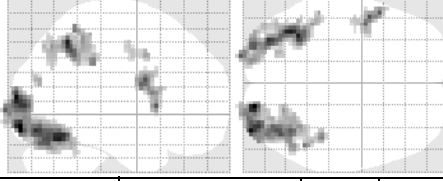
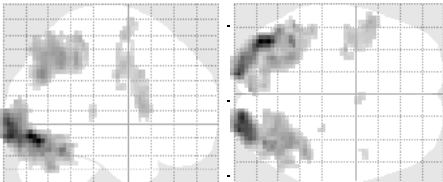
task	contrast	test	N	corr	k	x <sub>mn</sub> i	y <sub>mn</sub> i	z <sub>mn</sub> i	T	region
<b>enco</b> 	zahl>bl	os	40	p<.05 <sub>FWE</sub>	8386	18	-93	-9	20.2	area 17, 18
					3632	-51	9	18	12.6	area 44, ifg
					2353	42	6	27	10.0	area 44, mfg
	zahl>bl	os	16	p<.05 <sub>FWE</sub>	713	18	-90	-9	15.2	area 18, fusiform g
					426	-39	-60	-18	14.0	fusiforme g
					205	48	-48	60	10.9	superior parietal
					191	-36	-54	52	14.0	superior parietal
					143	-51	6	24	12.2	area 44
	zahl>bl	os	24 MP	p<.05 <sub>FWE</sub>	938	18	-93	-9	14.9	area 18, fusiform g
					845	-39	-78	-12	17.2	fusiforme g
					530	-27	-69	-36	10.4	inf/sup parietal
					472	33	-54	48	9.7	superior parietal
					329	-54	12	12	8.6	area 44
		ts	16 GK > 24 MP	no significant results						
			24 MP > 16GK	no significant results						
		ts2	16 GK > 16 MP	no significant results						
			16 MP > 16GK	no significant results						

Tabelle 12: Darstellung der Ergebnisse für den Vergleich nicht-gestütztes/gestörtes Lernen vs. BL für Gesamtkollektiv, Kontroll- und Patientengruppe

Die Zwischengruppenanalyse ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen Probanden- und Patientengruppe für diese Lernphase.

### 3.4. Gestütztes Lernen vs. nicht gestütztes/gestörtes Lernen

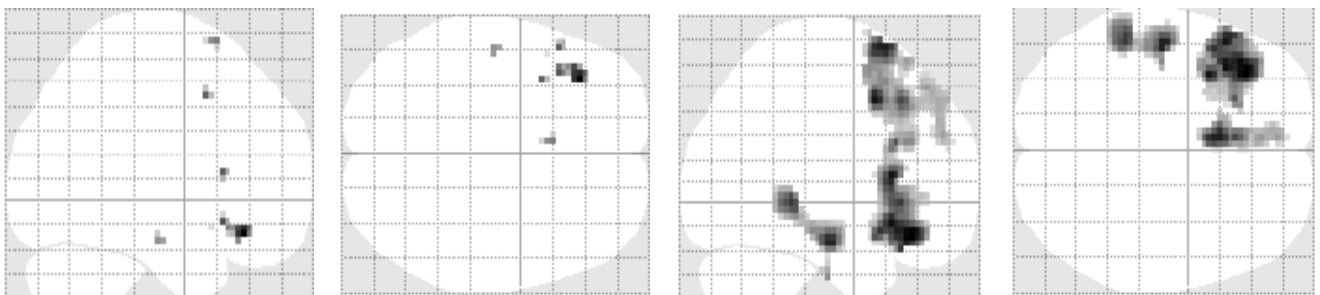
Statistisch signifikante Mehraktivierung für diese Bedingung wurde für beide Gruppen im Bereich des inferioren frontalen Gyrus registriert, auf Clusterniveau zusätzlich in BA 45, dem mittleren frontalen Gyrus, der supplementary motor area, dem medialen frontalen Gyrus und dem mittleren temporalen Gyrus.

#### 3.4.1. Gesunde Kontrollen

Signifikante Mehraktivierung im Bereich des inferioren frontalen Gyrus (BA 44, 45, 47) auf Clusterniveau für  $P < 0,05$ .

#### 3.4.2. Patienten mit a-LKS

Signifikante Mehraktivierung im Bereich des inferioren frontalen Gyrus (BA 44, 45, 47) sowie mittleren temporalen Gyrus auf Clusterniveau für  $P < 0,05$ .



a)

b)

Abb. 10 Glashirnprojektion der signifikanten Aktivierung für den Vergleich gestütztes Lernen vs. nicht-gestütztes/gestörtes Lernen für a) Kontrollgruppe und b) Patientengruppe

### 3.5. Nicht-gestütztes/gestörtes Lernen vs. gestütztes Lernen

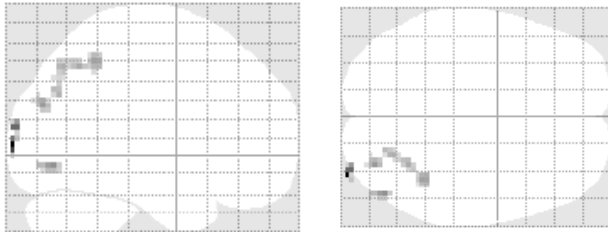
Signifikante Mehraktivierung für diese Vergleichsebene wurde in beiden Gruppen im Bereich des superioren und inferioren parietalen Lobulus, dem Gyrus fusiformis, dem inferioren okzipitalen Gyrus, dem Gyrus praecentralis und dem medialen frontalen Gyrus registriert.

#### 3.5.1. Gesunde Kontrollen

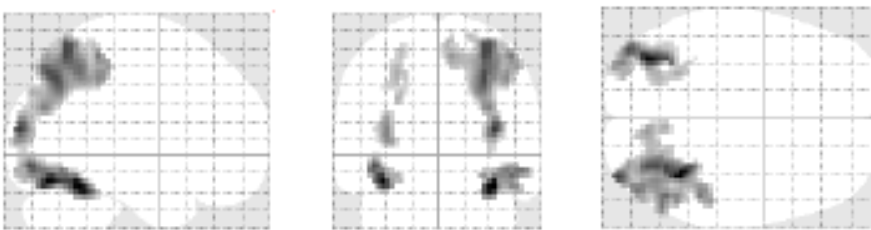
Signifikante Mehraktivierung für diese Bedingung im Bereich des inferioren parietalen und superioren parietalen Lobulus sowie des mittleren okzipitalen Gyrus und BA 18.

### 3.5.2. Patienten mit a-LKS

Signifikante Mehraktivierung im Bereich des Gyrus fusiformis.



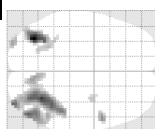
a)



b)

Abb. 11 Glashirnprojektion der signifikanten Aktivierung für den Vergleich nicht-gestütztes/gestörtes Lernen vs. gestütztes Lernen für a) Kontrollgruppe und b) Patientengruppe

task	contrast	test	N	corr	k	x <sub>mni</sub>	y <sub>mni</sub>	z <sub>mni</sub>	T	region
<b>enco</b>	<b>satz&gt;zahl</b>	<b>os</b>	<b>40</b>	p<.05 <sub>FWE</sub>	23	-36	33	-15	6.1	ifg
		<b>os</b>	<b>40</b>	p<.05 <sub>clu</sub>	556	-36	33	-15	6.1	ifg, area 45
					120	-36	12	45	5.8	middle frontal g
					371	-6	18	69	5.7	SMA, med. frontal
					254	-51	-15	-18	5.7	middle temporal g
	<b>satz&gt;zahl</b>	<b>os</b>	<b>16 GK</b>	p<.05 <sub>clu</sub>	58	-27	27	-15	5.2	ifg
	<b>satz&gt;zahl</b>	<b>os</b>	<b>24 MP</b>	p<.05 <sub>clu</sub>	190	-42	30	-9	5.57	ifg
					73	-51	-33	0	4.9	middle temporal g
	<b>zahl&gt;satz</b>	<b>os</b>	<b>40</b>	p<.05 <sub>FWE</sub>	945	30	-60	57	9.1	superior parietal
					554	-27	-51	45	6.3	inf/sup parietal
					234	48	-75	-6	8.2	fusiforme, iog



SPM{T<sub>39</sub>}

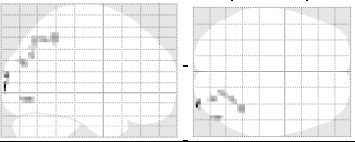
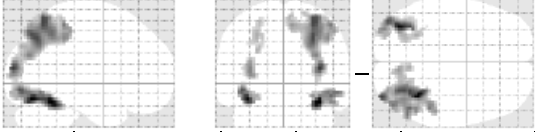
					118	-36	-69	-15	10.7	fusiforme g
					46	51	9	33	7.3	precentral, mfg
	<b>zahl&gt;satz</b>	<b>os</b>	<b>16 GK</b>	$p < .05_{FWE}$	55	39	-48	51	9.0	inf/sup parietal
					16	30	-78	27	9.2	mog
					13	36	-96	6	12.9	area 18
	<b>zahl&gt;satz</b>	<b>os</b>	<b>24 MP</b>	$p < .05_{FWE}$	7	36	-51	-18	6.9	fusiforme g
					2	-36	.71	-15	6.8	fusiforme g

Tabelle 13: Darstellung der Ergebnisse für den Vergleich nicht-gestütztes/gestörtes Lernen vs. gestütztes Lernen für Gesamtkollektiv, Kontroll- und Patientengruppe

### 3.6. Baseline vs. Einprägen

Auf Clusterniveau wurde in der Patientengruppe signifikant vermehrt Aktivierung im Bereich von Precuneus und Gyrus angularis (BA 39) registriert.

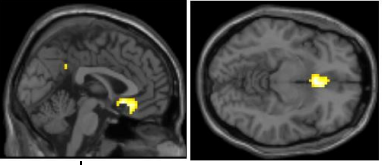
task	contrast	test	N	corr	k	xm ni	ym ni	zm ni	T	region
	<b>bl&gt;enco</b>	<b>os</b>	<b>40</b>	$p < .05_{FWE}$	4	0	18	-9	5.6	olfact cortex, acc?
										
					<b>os</b>	<b>24</b>	$p < .05_{clus}$	99	57	-66

Tabelle 14: Darstellung der Ergebnisse für den Vergleich BL vs. Einprägen für Gesamtkollektiv und Patientengruppe

## **4. Diskussion**

### **4.1. Zielsetzung, Methodik**

Ziel unserer Studie war die Untersuchung der neuronalen Korrelate veränderter Einprägefunktionen bei Patienten mit der amnestischen Variante der leichten kognitiven Störung im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Dazu wendeten wir im Rahmen eines Experiments Aufgaben zum Lernen von Wortlisten anhand von zwei verschiedenen Strategien an (gestütztes Lernen der Wörter durch Satzbildung und nicht-gestütztes bzw. gestörtes Lernen durch Wortwiederholung und Zählen markierter Buchstaben). 24 Patienten mit amnestischer leichter kognitiver Störung und 16 kognitiv nicht-beeinträchtigte Kontrollen nahmen an der Studie teil. Die Aktivierungsmuster von Gehirnarealen wurden während der durchgeführten Lernaufgaben mittels 1,5T fMRT untersucht. Unser Interesse richtete sich sowohl auf den Vergleich neuronaler Aktivierungsmuster zwischen den untersuchten Kollektiven für die jeweilige Bedingung, als auch auf interne Gruppenvergleiche neuronaler Aktivierungsmuster in Abhängigkeit von der eingesetzten Lernstrategie und zur Baseline. Die statistische Auswertung der Daten erfolgte im Rahmen des allgemeinen linearen Modells und lieferte statistische Parameter Karten (SPMs statistical parametric mapping), die Gruppenaktivierungen bzw. Unterschiede zwischen den Gruppenaktivierungen darstellen.

### **4.2. Darstellung der Ergebnisse und Interpretation**

#### **4.2.1. Darstellung der Aktivierungsmuster für unterschiedliche Einprägebbedingungen**

##### **4.2.1.1. Gesunde Kontrollen (GK)**

Während des Einprägens anhand beider Lernstrategien zeigte sich in der Gruppe der GK im Vergleich zur BL vermehrt Aktivierung in visuellen Assoziationsarealen (BA 17/18), Gyrus fusiformis, BA 44, dem inferioren parietalen Lobulus, dem superioren parietalen Lobulus und dem inferioren frontalen Gyrus.

In der Phase des gestützten Lernens konnten wir in der Probandengruppe signifikant vermehrt Aktivierung in BA 18, BA 44 und Gyrus fusiformis im Vergleich zur Kontrollbedingung nachweisen.

Die gleichen Areale zeigten sich ebenfalls aktiviert bei der Aufgabe zum nicht-gestützten/gestörten Lernen im Vergleich zur BL, zusätzlich stellte sich eine signifikante Mehraktivierung im Bereich des superioren parietalen Lobulus dar.

Auf Clusterniveau bestand für  $p < 0,05$  in der Probandengruppe eine signifikante Mehraktivierung für den Vergleich gestütztes vs. nicht-gestütztes Lernen im Bereich des inferioren frontalen Gyrus (BA 44, 45, 47). Der Vergleich nicht-gestütztes vs. gestütztes Lernen zeigte signifikante Mehraktivierungen des superioren und inferioren parietalen Lobulus, des mittleren okzipitalen Gyrus und der BA 18.

#### **4.2.1.2. Patienten mit a-LKS**

Während des Einprägens unabhängig von der Lernstrategie zeigte sich in der Patientengruppe im Vergleich zur Baseline vermehrt Aktivität in BA 17/18, BA 6, dem superioren parietalen Lobulus und dem mittleren Cingulum.

Während der Aufgabe zum gestützten Einprägen konnten wir im Vergleich zur BL eine signifikante Mehraktivierung im Bereich der BA 17, 18, BA 6, Gyrus praecentralis, des medialen frontalen Gyrus und der Insula zeigen. Beim nicht-gestützten Einprägen waren BA 18, Gyrus fusiformis, der superiore und inferiore parietale Lobulus, der superiore parietale Lobulus und BA 44 aktiviert, verglichen mit der Kontrollbedingung. Der Vergleich der Aktivierungsmuster zwischen den jeweiligen Lernbedingungen zeigte eine signifikante Mehraktivierung im Bereich des inferioren frontalen Gyrus (BA 44, 45, 47) und des mittleren temporalen Gyrus auf Clusterniveau für  $p < 0,05$  für die Phase des gestützten Lernens und eine signifikante Mehraktivierung im Bereich des Gyrus fusiformis für die Bedingung des nicht-gestützten Einprägens. Während der Kontrollbedingung konnten wir in der Patientengruppe eine signifikante Mehraktivierung des Precuneus und Gyrus angularis (BA 39) im Vergleich zum Einprägen nachweisen.

#### **4.2.2. Zwischengruppenvergleich und Interpretation**

Im Zwischengruppenvergleich konnten wir weder bezogen auf die aktivierten Gehirnareale noch in Bezug auf das Aktivierungsausmaß signifikante Unterschiede während des Einprägens bei Patienten und Kontrollpersonen feststellen. Obwohl die Patienten im Vergleich zu den Kontrollen bei dem Abruf erinnelter Wörter eine signifikant schlechtere Gedächtnisleistung zeigten (vgl. Ergebnisteil-Prozentsatz erinnelter Wörter 62,7% vs. 74% für beide Lernbedingungen, 62,8% vs. 79% für die Bedingung gestütztes Lernen, 62,6% vs. 72% für die Bedingung nicht-gestütztes Lernen), konnte in Bezug auf das neuronale

Aktivierungsmuster während Einprägens für keine der untersuchten Bedingungen ein signifikanter Unterschied im Zwischengruppenvergleich anhand eines Signifikanzschwellenwerts  $p < 0,05$ , korrigiert für multiple Vergleiche, belegt werden.

Wir konnten zeigen, dass sich Patienten- und Kontrollgruppe während der Lernphase in Bezug auf die aktivierten Areale bei einer Vielzahl neuronaler Netzwerke ähnlich waren. Der Vergleich von registrierten Aktivierungsmustern im Rahmen der einzelnen Lernphasen zeigte die wiederholte, in Ausmaß und Ausprägung vergleichbare Aktivierung mehrerer Gehirnareale, die unabhängig von der eingesetzten Strategie in Patienten- und Kontrollgruppe während der Lernphase aktiv waren. Signifikante Aktivierungen auf Gruppenniveau ergaben sich somit während der Lernphase in beiden Gruppen unabhängig von der eingesetzten Strategie im primären und sekundären visuellen Cortex (BA 17,18), in Arealen des inneren (inferioren) Temporallappens (Gyrus fusiformis), in Teilen des inferioren frontalen Gyrus (BA 44, 45, 47), dem superioren und inferioren parietalen Lobulus, dem medialen frontalen Gyrus, dem mittleren Cingulum, der Insula. Aktivierung in diesen Arealen wurde bereits von anderen Studien unter vergleichbaren Bedingungen berichtet, die Aufgaben zur Verarbeitung phonologischer und syntaktischer Informationsinhalte, Aufnahme sensorischer und visueller Informationen, visuell-räumlichen Orientierung, Sprachproduktion und Erfüllung von Aufgabenanforderungen, Identifikation abstrakter Objektkategorien, sprachlichen Produktion und Erfassung semantischer Inhalte einschließen. Celone et al. [23] konnten i.R. eines Experiments zum Einprägen von Gesichter-Namen-Paaren, das 52 Personen entlang eines kognitiven Kontinuums von normaler altersbezogener Gedächtnisleistung, milder Form der a-LKS und milder AD einschloß, zeigen, dass alle teilnehmenden Personen während der Phase des Einprägens einen in Bezug auf das räumliche und zeitliche Aktivierungsmuster sehr einheitlichen MR-Signalanstieg in Hippocampus, dem inferioren präfrontalen Cortex, dem Gyrus fusiformis und den umgebenden visuellen Assoziationsarealen beidseits zeigten. Zudem konnten Celone et al. eine signifikante Mehraktivierung in parietalen Regionen, dem posterioren Cingulum und präfrontalen Arealen registrieren, die wenig zeitliche Abhängigkeit von den Experimentparadigmen, ein ähnliches Aktivierungsmuster in allen Gruppen zeigte (Celone et al. 2006, [23]). Diese Kombination aus präfrontalen und parietalen Regionen wurde bereits von anderen Autoren als beteiligt an Aufmerksamkeits- und kognitiven Kontrollprozessen berichtet. (Gabrieli 1996 [59], Milham et al. 2002 [125], Miller 2000 [126]) Petrella et al. [149] konnten i.R. einer 2006 anhand von 4T-fMRT durchgeführten Studie an Patienten mit a-LKS und gesunden Kontrollen zum Einprägen



und Abruf von Gesichter-Namen-Paaren zeigen, dass während des Einprägens vermehrt Aktivierung im Bereich des präfrontalen Cortex, des medialen Temporallappens und des parietalen Cortex zu verzeichnen war. Dieselben Regionen waren ebenfalls bei dem Abruf der gelernten Informationsinhalte aktiv, zeigten dabei etwas ausgedehntere Aktivierung. Während des Einprägens zeigten die Patienten weniger Aktivierung in Regionen des linken präfrontalen Cortex, insbesondere des linken superioren und inferioren frontalen Gyrus. Petrella et al. [149] konnten keine vermehrte Aktivierung bei Patienten im Vergleich zu Kontrollen während des Einprägens zeigen. Sie vermuteten eine Ko-Aktivierung präfrontaler Regionen und des medialen Temporallappens im Rahmen von Aufgaben zum assoziativen Gedächtnis. (Petrella et al. 2006 [149] ) Diese Ergebnisse unterstützen die i.R. unserer Studie erhobenen Resultate, die ebenfalls eine wiederholte Aktivierung in Regionen des präfrontalen und des parietalen Cortex während des Einprägens sowohl bei Patienten, als auch bei Probanden demonstrieren.

In der vorliegenden Studie konnten wir keine signifikante Mehraktivierung im Bereich des Hippocampus, entorhinalen Cortex und Gyrus parahippocampalis während der Lernaufgabe sowie keine Unterschiede der Aktivierung im Zwischengruppenvergleich für  $p < 0,05$ , korrigiert für multiple Vergleiche feststellen. Ein Grund dafür könnte die allgemein erschwerte Bildgebung des Hippocampus aufgrund anatomischer Gegebenheiten (Nähe zu lufthaltigen Knochenstrukturen) darstellen. Die Definierung von entsprechenden ROIs (*regions of interest*) könnte zur besseren Evaluation konkret dieser Regionen beitragen.

Funktionell bildgebende Studien zu Lernprozessen bei Patienten mit leichter kognitiver Störung der amnestischen Variante zeigen in Bezug auf die hippocampale Aktivierung während Einprägens zum Teil unterschiedliche Ergebnisse. Studien bei Patienten mit genetischem Risiko oder positiver Familienanamnese für eine AD oder Patienten sehr früh im Verlauf einer leichten kognitiven Störung der amnestischen Variante zeigten eine paradoxe Hyperaktivierung des Hippocampus und weiterer relevanter Strukturen des MTLs im Rahmen von Lernaufgaben im Vergleich zu kognitiv nicht-beeinträchtigten Kontrollen (Bassett et al. 2006 [8], Bookheimer et al. 2000 [13], Dickerson et al. 2005 [42]), dagegen fand sich bei Patienten mit einer weiter fortgeschrittenen Form der Leichten kognitiven Störung eine Hypoaktivierung im Bereich des Hippocampus während Lernens verglichen mit gesunden Kontrollen (Johnson et al. 2004 [95], Machulda et al. 2003 [118]) . Der Grund für die paradoxe hippocampale Hyperaktivierung während Lernens bei milder a-LKS könnte eine kompensatorische Strategie (Rekrutierung zusätzlicher Neuronen) darstellen, weitere explorative Theorien vermuten eine Hochregulation im Zyklus der Cholin-Acetyl-Transferase-Aktivität (DeKosky et al. 2002 [35]) oder ein überschießendes

axonales Wachstum als direkte Folge der Alzheimer-Pathologie (Masliah et al. 2003 [120]). Diese Änderungen der hippocampalen Aktivität im Verlauf der Progredienz der AD-Pathologie scheint einer signifikanten Atrophie der MTL-Strukturen vorauszugehen wie durch volumetrische MRT-Studien gemessen (Dickerson et al. 2005 [42]).

Innerhalb der Patientengruppe konnten wir für den Vergleich gestütztes vs. nicht-gestütztes Lernen auf Clusterniveau signifikant vermehrt Aktivierung im Bereich des mittleren temporalen Gyrus sowie für den Vergleich nicht-gestütztes vs. gestütztes Lernen vermehrt Aktivität im Bereich des Gyrus fusiformis feststellen. Bezogen auf den Gyrus fusiformis berichteten Celone et al. 2006 [23] ein vergleichbares Ausmaß an Aktivierung während Einprägens bei Kontrollen und Patienten mit milder a-LKS, das deutlich über dem Aktivierungsniveau bei Patienten mit fortgeschrittener a-LKS und AD lag.

Eine intakte Gedächtnisfunktion wird durch ein Zusammenwirken mehrerer über das gesamte Gehirn verteilter neuronaler Netzwerke unterhalten und wird assoziiert mit aufgabenbedingter regionalspezifischer Aktivierung in Gehirnarealen wie dem Hippocampus, dem inferioren präfrontalen Cortex, dem Gyrus fusiformis, den visuellen Assoziationscortices bilateral (entsprechen vielfach den i.R. der Enkodierung aktivierten Regionen in unserer Studie) sowie einer Deaktivierung während der Lernphase in Precuneus, dem posterioren Cingulum, lateralen parietalen und temporalen Cortices bilateral, dem anterioren Cingulum und medialen frontalen Regionen, so Celone et al. 2006. [23] Die während der Aufgabe deaktivierten Regionen zeigen ein niedrigeres MR-Signal während der Enkodierung als während einer Ruhephase bzw. Kontrollbedingung (z.B. als visuelle Fixation) und stellen in der obigen Aufführung Teile des sog. *Default Mode Network*s (DMN) dar, das ebenfalls i.R. der Alzheimer Pathologie betroffen zu sein scheint (Buckner et al. 2005 [19], Greicius et al. 2003 [66], Meguro et al. 2001 [124]). Störungen der Deaktivierung in Arealen des DMNs während Lernens, u.a. im Bereich von Precuneus, posteriorem Cingulum und lateralen parietalen Regionen i.R. einer LKS bzw. AD wurden von mehreren Studien berichtet (Greicius et al. 2004 [67], Lustig et al. 2003 [117], Rombouts et al. 2005b [159]). Im Gegensatz zur Studie von Celone et al. 2006 [23] konnten wir i.R. der Enkodierungsaufgaben sowohl in der Gruppe gesunder Kontrollen, als auch in der Patientengruppe auf Gruppenniveau signifikante Aktivität in Arealen des DMNs im Vergleich zur Kontrollbedingung feststellen (mediale und laterale parietale Regionen), wobei der Zwischengruppenvergleich keine signifikanten Aktivitätsunterschiede in diesen Regionen zwischen beiden Gruppen ergab.

Unsere Studie zeigt die Interaktion mehrerer Gehirnareale, die am Prozess der Etablierung neuer Gedächtnisinhalte beteiligt sind und eng interagieren und fungiert in diesem Sinne ergänzend zu bereits erhobenen Beobachtungen anderer Untersucher. Die ursprünglich zu erwartenden Unterschiede in der neuronalen Aktivierung in der Patientengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe im Sinne a) einer kompensatorischen Mehraktivierung bei gleicher Lernleistung bzw. b) einer Mehraktivierung bei geringerer Lernleistung aufgrund einer nicht mehr suffizienten Kompensation bzw. c) einer geringeren neuronalen Aktivierung bei gleichzeitig geringerer Lernleistung konnten nicht festgestellt werden. Dies ließe möglicherweise auf ein Zwischenstadium im Krankheitsverlauf der untersuchten Patientengruppe schließen, wobei die Lernleistung bereits beeinträchtigt ist, und die kompensatorische Mehraktivierung nicht mehr stattfinden kann. Die kompensatorische neuronale Mehraktivierung kann eine suffiziente (zu gesunden Kontrollen vergleichbare) Lernleistung eine Zeitlang aufrechterhalten, könnte im weiteren Verlauf jedoch ein Plateau erreichen und dysfunktional werden, wobei eine Mehraktivierung zwar weiterhin besteht, die kognitiven Defizite jedoch nicht mehr kompensiert werden können. In diesem Sinne könnte die neuronale Aktivierung noch später im Krankheitsverlauf bei bereits festzuhaltender signifikant geringerer Lernleistung wieder absinken und den Durchschnittswert (das Aktivierungsausmaß bei gesunden Kontrollen) erreichen. Dies wäre das Stadium, in dem wir unsere Patienten untersucht haben.

### **4.3. Limitierungen**

Obwohl die Patienten mehr Schwierigkeiten bei den durchgeführten Aufgaben hatten und eine signifikant schlechtere Gedächtnisleistung beim Einprägen der Wortlisten als die Probanden zeigten, konnten wir im Zwischengruppenvergleich weder bezogen auf die aktivierten Gehirnareale noch auf das Aktivierungsausmaß signifikante Unterschiede während des Einprägens bei Patienten und Kontrollpersonen feststellen. Gründe dafür könnten an der Art der gewählten Aufgabe sowie am Krankheitsstadium der Patienten liegen.

Des Weiteren ergeben sich Limitierungen unserer Studie zum Teil daraus, dass die Patientengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe geringfügig älter war ( $69,3 \pm 8,1$  Jahre vs.  $68,1 \pm 3,8$  Jahre in der Kontrollgruppe).

Unklar bleibt ebenfalls trotz Evaluation der prämorbidem Intelligenz durch den Mehrfachwahl-Wortschatztest (MWT-B) im Rahmen der neuropsychologischen Testung bei der Erstevaluation beider Gruppen die Verteilung vorhandener kognitiver Reserven innerhalb beider Gruppen (vgl. Bildungsjahre) sowie die Präsenz (komorbider) vaskulärer Pathologie in der jeweiligen Gruppe.

Die Aktivitätsänderungen in Gehirnarealen während der durchgeführten Lernaufgaben beruhen auf Änderungen im BOLD-Signal, das seinerseits aus einer gekoppelten vaskulären und neuronalen Reaktion besteht, sodass vaskuläre Pathologie oder Alterationen der neuro-vaskulären Kopplung ebenfalls in Änderungen des registrierten BOLD-Signals resultieren.

Für die leicht größere Probandenzahl innerhalb der Patientengruppe (24 Patienten vs. 16 GK) wurde i.R. der statistischen Analyse der Daten im Zwischengruppenvergleich durch einen zusätzlichen two-sample-t-Test kontrolliert.

Obwohl die meisten publizierten fMRT-Studien zu kognitiven Prozessen funktionelle Bildgebung mittels 1,5T-fMRT einsetzen, liefert eine Untersuchung anhand höherer Feldstärken möglicherweise mehr Sensitivität in der Erkennung von Aktivierung von Gehirnarealen während kognitiver und motorischer Aufgaben.

#### **4.4. Zusammenfassung und Ausblick**

Die amnestische Variante der Leichten Kognitiven Störung stellt einen Zustand beeinträchtigter Kognition mit hoher Progressionsrate zur Alzheimer Demenz dar. Die kognitiven Defizite befinden sich vor allem im Bereich des episodischen Gedächtnisses. Die Alterationen auf neuronaler Basis lassen sich mithilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie mit hoher zeitlicher und örtlicher Auflösung darstellen. Zu diesem Zweck wird der intrinsische Kontrast von Blut mit unterschiedlichem Sauerstoffgehalt angewendet - die Aktivierung von Gehirnarealen bei verschiedenen Aufgaben geht mit regional unterschiedlichen Veränderungen von Blutvolumen, Blutfluss und Blutoxygenierung einher, die sich mit speziellen fMRT-Techniken untersuchen lassen.

Zur Untersuchung der neuronalen Korrelate veränderten Einprägens unter Patienten mit amnestischer Variante der Leichten Kognitiven Störung untersuchten wir eine Patienten- und eine gesunde Kontrollgruppe anhand standardisierter Lernaufgaben. Wir konnten zeigen, dass im Rahmen von Enkodierungsaufgaben a-LKS-Patienten und gesunde Kontrollen größtenteils gleiche Gehirnareale aktivieren, die mit den aktiven Arealen überlappen, die bereits von anderen Studien während Lernprozesse berichtet wurden. In

unserer Studie konnten Unterschiede zwischen beiden Gruppen in Bezug auf Ausdehnung und Grad der Aktivierung, trotz signifikant schlechterer Gedächtnisleistung bei den durchgeführten Aufgaben in der Patientengruppe, im statistischen Testverfahren nicht nachgewiesen werden. Diesbezüglich liefern weitere Studien zum Teil nicht einheitliche Ergebnisse. Gegenstand der aktuellen Forschung ist die Entdeckung weiterer bzw. Bestätigung bereits beobachteter Zusammenhänge in den funktionellen Gehirnprozessen und Identifikation von Prädiktoren voranschreitender AD-Pathologie unter Patienten mit amnestischer Variante der LKS, auf deren Basis die Erforschung präventiver Strategien aufbauen kann. Die funktionelle Magnetresonanztomographie stellt dabei ein wichtiges Instrument dar, da sie die Untersuchung der neuronalen Korrelate kognitiver Prozesse in vivo ermöglicht.

## Literaturverzeichnis:

- 1) Aisen PS. The potential of anti-inflammatory drugs for the treatment of Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*; **1** (2002): 279–284.
- 2) Anon. Consensus report of the Working Group on molecular and biochemical markers of Alzheimer's disease: the Ronald and Nancy Reagan Research Institute of the Alzheimer's Association and the National Institute on Aging Working Group. *Neurobiol Aging*; **19** (1998): 109-116.
- 3) Arnaiz E, Jelic V, Almkvist O, Wahlund LO, Winblad B, Valind S, Nordberg A. Impaired cerebral glucose metabolism and cognitive functioning predict deterioration in mild cognitive impairment. *Neuroreport*; **12** (2001): 851–855.
- 4) Bäckman L, Small BJ. Influences of cognitive support on episodic remembering: Tracing the process of loss from normal aging to Alzheimer's disease. *Psychol Aging*; **13** (1998): 267-76.
- 5) Bäckman L, Small BJ, Fratiglioni L. Stability of the preclinical episodic memory deficit in Alzheimer's disease. *Brain*; **124** (2001): 96-102.
- 6) Baddeley A, Lewis V, Eldridge M, Thomson N. Attention and Retrieval from Long-Term Memory. *Journal of Experimental Psychology: General*; **113** (1984): 518-540.
- 7) Balota DA, Dolan PO, Duchek JM. Memory changes in healthy older adults. In Tulving E. & Craik FIM (Eds.), *The Oxford Handbook of Memory*. Oxford, England: Oxford University Press, 2000.
- 8) Bassett SS, Yousem DM, Cristinzio C, Kusevic I, Yassa MA, Caffo BS, Zeger SL. Familial risk for Alzheimer's disease alters fMRI activation patterns. *Brain*; **129** (2006): 1229 –1239.
- 9) Birren JE, Morrison DF. Analysis of the WAIS subtests in relation to age and education. *J. of Gerontology*; **16** (1961): 95-96.
- 10) Blennow K. Cerebrospinal fluid protein biomarkers for Alzheimer's disease. *Neuro Rx*; **1** (2004): 213–25.
- 11) Blennow K, Hampel H. CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*; **2** (2003): 605–613.
- 12) Blomqvist ME, Reynolds C, Katzov H, Feuk L, Andreasen N, Bogdanovic N, Blennow K, Brookes A, Prince J. Towards compendia of negative genetic association studies: an example for Alzheimer disease. *Hum Genet*; **119** (2006): 29–37.

- 13) Bookheimer SY, Strojwas MH, Cohen MS, Saunders AM, Pericak-Vance MA, Mazziotta JC, Small GW. Patterns of brain activation in people at risk for Alzheimer's disease. *N Engl J Med*; **343** (2000):450–456.
- 14) Bozoki A, Giordani B, Heidebrink JL, Berent S, Foster NL. Mild cognitive impairments predict dementia in nondemented elderly patients with memory loss. *Arch Neurol*; **58** (2001): 411-416.
- 15) Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol (Berl)*; **82** (1991): 239-259.
- 16) Braak E, Griffing K, Arai K, Bohl J, Bratzke H, Braak H. Neuropathology of Alzheimer's disease: what is new since A. Alzheimer? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*; **249** (1999): 14-22.
- 17) Braekhus A, Laake K, Engedal K. A low 'normal' score on the Mini-Mental State Examination predicts development of dementia after three years. *JAGS*; **43** (1995): 656-661
- 18) Braver TS, Barch DM, Keys BA, Carter CS, Cohen JD, Kaye JA. Context processing in older adults: Evidence for a theory relating cognitive control to neurobiology in healthy aging. *J Exp Psychol Gen*; **130** (2001): 746-763.
- 19) Buckner RL, Snyder AZ, Shannon BJ, LaRossa G, Sachs R, Fotenos AF, Sheline YI, Klunk WE, Mathis CA, Morris JC, Mintun MA. Molecular, structural, and functional characterization of Alzheimer's disease: evidence for a relationship between default activity, amyloid, and memory. *J Neurosci*; **25** (2005): 7709 –7717.
- 20) Bulte, D. (2006), BOLD Physiology lecture slides ([http://www.fmrib.ox.ac.uk/education/graduate-training/course/program/lectures/fundamentals/BOLD\\_lect\\_08.pdf](http://www.fmrib.ox.ac.uk/education/graduate-training/course/program/lectures/fundamentals/BOLD_lect_08.pdf)), Stand: 02.10.2012.
- 21) Cabeza R, Nyberg L. Imaging cognition II. An empirical review of 275 PET and fMRI studies. *J Cognit Neurosci*; **12** (2000): 1-47.
- 22) Calabrese P. Neuropsychologie der Alzheimer Demenz. In Calabrese, P & Förstl, H. (Eds.), *Neuropsychologie der Demenzen*. Lengerich: Pabst, 2000.
- 23) Celone KA, Calhoun VD, Dickerson BC, Atri A, Chua EF, Miller SL, DePeau K, Rentz DM, Selkoe DJ, Blacker D, Albert MS, Sperling RA. "Alterations of memory networks in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an independent component analysis". *Journal of Neuroscience*; **26** (2006):10222-10231.
- 24) Chen P, Ratcliff G, Belle SH, Cauley JA, Dekosky ST, Ganguli M. Patterns of decline in preclinical Alzheimer's disease: a prospective community study. *Arch Gen Psychiatr*; **58** (2001): 853-858.

- 25) Chetelat G, Desgranges B, de la Sayette V, Viader F, Eustache F, Baron JC. Mild cognitive impairment: Can FDG-PET predict who is to rapidly convert to Alzheimer's disease? *Neurology*; **60** (2003): 1374–77.
- 26) Convit A, de Asis J, de Leon MJ, Tarshish CY, De Santi S, Rusinek H. Atrophy of the medial occipitotemporal, inferior and middle temporal gyri in non-demented elderly predict decline to AD. *Neurobiol Aging*; **21** (2000): 19-26
- 27) Convit A, de Leon MJ, Tarshish C et al. Specific hippocampal volume reductions in individuals at risk for AD. *Neurobiol Aging*; **18** (1997): 131-138.
- 28) Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW, Roses AD, Haines JL, Pericak-Vance MA. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*; **261** (1993): 921–23.
- 29) Craik FI, Naveh-Benjamin M, Anderson ND. The Effects of Divided Attention on Encoding and Retrieval Processes in Human Memory. *Journal of Experimental Psychology: General*; **125** (1996): 159-180.
- 30) Craik FI, Naveh-Benjamin M, Ishaik G, Anderson ND. Divided Attention During Encoding and Retrieval: Differential Control Effects? *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition*; **26** (2000): 1744-1749.
- 31) Craik, FIM., Salthouse, TA. *The Handbook of Aging and Cognition*, second ed. Erlbaum, Mahwah, NJ, 1999.
- 32) Cullum C, Huppert FA, McGee M, Denning T, Ahmed A, Paykel ES, Brayne C. Decline across different domains of cognitive functioning in normal ageing: results of a longitudinal population-based study using CAMCOG. *Int J Geriatr Psychiatry*; **15** (2000): 853-62.
- 33) Daly E, Zaitchik D, Copeland M, Schmachmann J, Gunther J, Albert M. Predicting conversion to Alzheimer's disease using standardized clinical information. *Arch Neurol*; **57** (2000): 675-80.
- 34) De Carli CS, Atack JR, Ball MJ et al. Post-mortem regional neurofibrillary tangle densities but not senile plaque densities are related to regional metabolic rates for glucose during life in AD patients. *Neurodegeneration*; **1** (1992): 113-21.
- 35) DeKosky ST, Ikonomic MD, Styren SD, Beckett L, Wisniewski S, Bennett DA, Cochran EJ, Kordower JH, Mufson EJ. Upregulation of choline acetyltransferase activity in hippocampus and frontal cortex of elderly subjects with mild cognitive impairment. *Ann Neurol*; **51** (2002): 145–155
- 36) De Leon MJ, George AE, Golomb J, Tarshish C, Convit A, Kluger A, De Santi S, McRae T, Ferris SH, Reisberg B, Ince C, Rusinek H, Bobinski M, Quinn B, Miller DC,



Wisniewski HM. Frequency of hippocampal formation atrophy in normal aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*; **18** (1997): 1-11.

37) De Leon MJ, Golomb J, George AE. The radiologic prediction of AD: the atrophic hippocampal formation. *Am J Neuroradiol*; **14** (1993): 897-906.

38) De Santi S, De Leon MJ, Rusinek H, Convit A, Tarshish CY, Roche A, Tsui WH, Kandil E, Boppana M, Daisley K, Wang GJ, Schlyer D, Fowler J. Hippocampal formation glucose metabolism and volume losses in MCI and AD. *Neurobiol Aging*; **22** (2001): 529-539

39) Devanand DP, Folz M, Gorlyn M, Moeller JR, Stern Y. Questionable dementia: clinical course and predictors of outcome. *JAGS*; **45** (1997): 321-8.

40) Dickerson BC, Goncharova I, Sullivan MP, Forchetti C, Wilson RS, Bennett DA, Beckett LA, deToledo-Morrell L. MRI-derived entorhinal and hippocampal atrophy in incipient and very mild AD. *Neurobiol Aging*; **22** (2001): 747-754.

41) Dickerson BC, Salat D, Bates JF, Atiya M, Killiany RJ, Greve DN, Dale AM, Stern CE, Blacker D, Albert MS, Sperling RA. Medial temporal lobe function and structure in mild cognitive impairment. *Ann. Neurol.*; **56** (2004): 27–35.

42) Dickerson BC, Salat D, Greve D, Chua EF, Rand-Giovannetti E, Rentz DM, Bertram L, Mullin K, Tanzi RE, Blacker D, Albert MS, Sperling RA. Increased hippocampal activation in mild cognitive impairment compared to normal aging and AD. *Neurology*; **65** (2005): 404–411.

43) Du AT, Schuff N, Amend D, Laakso MP, Hsu YY, Jagust WJ, Yaffe K, Kramer JH, Reed B, Norman D, Chui HC, Weiner MW. MRI of the entorhinal cortex and hippocampus in MCI and AD. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; **71** (2001): 441-447.

44) Eich JE. The cue-dependent nature of state-dependent retrieval. *Memory and Cognition*; **8** (1980): 157-173.

45) Eichenbaum H, Schoenbaum G, Young B, Bunsey M. Functional organization of the hippocampal memory system. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*; **93** (1996): 13500–13507.

46) Elias MF, Beiser A, Wolf PA, Au R, White RF, D'Agostino RB. The preclinical phase of Alzheimer's disease: a 22-year prospective study of the Framingham cohort. *Arch Neurol*; **57** (2000): 808-13.

47) Elmstahl S, Rosen I. Postural hypotension and EEG variables predict cognitive decline: results from a 5-year follow-up of healthy elderly women. *Dement Geriatr Cogn Disord*; **8** (1997): 180-187.

48) Fabrigoule C, Lafont S, Letenneur L, Rouch I, Dartigues JF. WAIS similarities subtest performances as predictors of dementia in elderly community residents. *Brain Cognit*; **30** (1996): 323-6.

- 49) Fabrigoule C, Rouch I, Taberly A, Letenneur L, Commenges D, Mazaux JM, Orgogozo JM, Dartigues JF. Cognitive processes in preclinical phase of dementia. *Brain*; **121** (1998): 135-41.
- 50) Farkas E, Luiten PG. Cerebral microvascular pathology in aging and Alzheimer's disease. *Prog Neurobiol*; **64** (2001): 575–611.
- 51) Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, Hyman B, Kukull WA, Mayeux R, Myers RH, Pericak-Vance MA, Risch N, van Duijn CM. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease: a meta-analysis. *JAMA*; **278** (1997): 1349–56.
- 52) Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, Hall K, Hasegawa K, Hendrie H, Huang Y, Jorm A, Mathers C, Menezes PR, Rimmer E, Scazufca M; Alzheimer's Disease International. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*; **366** (2005): 2112–17.
- 53) Fletcher IC, Frith CD, Grasby FM, Shallice T, Frackowiak RSJ, Dolan RJ. Brain systems for encoding and retrieval of auditory-verbal memory: An in vivo study in humans. *Brain*; **118** (1995): 401-416.
- 54) Flicker C, Ferris SH, Reisberg B. Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia. *Neurology*; **41** (1991): 1006-9.
- 55) Fratiglioni L, Wang H-X, Ericsson K, Maytan M, Winblad B. Influence of social network on the occurrence of dementia: a community-based longitudinal study. *Lancet*; **355** (2000): 1315-9.
- 56) Frisoni GB, Fratiglioni L, Fastbom J, Viitanen M, Winblad B. Mortality in nondemented subjects with cognitive impairment: the influence of health-related factors. *Am J Epidemiol*; **150** (1999):1031-44.
- 57) Frisoni GB, Laakso MP, Beltramello A, Geroldi C, Bianchetti A, Soininen H, Trabucchi M. Hippocampal and entorhinal cortex atrophy in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Neurology*; **52** (1999): 91–100.
- 58) Fuld PA, Masur DM, Blau AD, Crystal HA, Aronson MK. Object-memory evaluation for prospective detection of dementia in normal functioning elderly. *J Clin Exp Neuropsychol*; **12** (1990): 520-8.
- 59) Gabrieli JD. Memory systems analyses of mnemonic disorders in aging and age-related diseases. *Proc Natl Acad Sci USA*; **93** (1996): 13534 –13540.
- 60) Gatz M, Reynolds CA, Fratiglioni L, Johansson B, Mortimer JA, Berg S, Fiske A, Pedersen NL. Role of genes and environments for explaining Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry*; **63** (2006): 168–74.

- 61) Gibson GE, Huang HM. Oxidative stress in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*; **26** (2005): 575–78.
- 62) Goate A, Chartier-Harlin MC, Mullan M, Brown J, Crawford F, Fidani L, Giuffra L, Haynes A, Irving N, James L et al. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature*; **349** (1991): 704–06.
- 63) Golby A, Silverberg G, Race E, Gabrieli S, O'Shea J, Knierim K, Stebbins G, Gabrieli J. Memory encoding in Alzheimer's disease: an fMRI study of explicit and implicit memory. *Brain*; **128** (2005): 773–787.
- 64) Grady CL, Horwitz B, Haxby JV, Maisog JM, McIntosh AR, Mentis MJ, Pietrini P, Schapiro MB, Underleider LG. Age-related reductions in human recognition memory due to impaired encoding. *Science*; **269** (1995): 5221, 218-221.
- 65) Grady CL, McIntosh AR, Beig S, Keightley ML, Burian H, Black SE. Evidence from functional neuroimaging of a compensatory prefrontal network in Alzheimer's disease. *J. Neurosci.*; **23** (2003): 986–993.
- 66) Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, Menon V. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA*; **100** (2003): 253–258.
- 67) Greicius MD, Srivastava G, Reiss AL, Menon V. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. *Proc Natl Acad Sci USA*; **101** (2004): 4637– 4642.
- 68) Grober E, Lipton RB, Hall C, Crystal H. Memory impairment on free and cued selective reminding predicts dementia. *Neurology*; **54** (2000): 827-32.
- 69) Gron G, Bittner D, Schmitz B, Wunderlich AP, Riepe MW. Subjective memory complaints: objective neural markers in patients with Alzheimer's disease and major depressive disorder. *Ann. Neurol.*; **51** (2002): 491–498.
- 70) Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Tung YC, Quinlan M, Wisniewski HM, Binder LI. Abnormal phosphorylation of the microtubule-associated protein  $\tau$  (tau) in Alzheimer cytoskeletal pathology. *Proc Natl Acad Sci*; **83** (1986): 4913–17.
- 71) Guillem F, Mograss M. Gender differences in memory processing: Evidence from event-related potentials to faces. *Brain and Cognition*; **57** (2005): 84-92.
- 72) Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, Londos E, Blennow K, Minthon L. Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. *Lancet Neurol*; **5** (2006): 228–34.
- 73) Harvey RJ, Skelton-Robinson M, Rossor MN. The prevalence and causes of dementia in people under the age of 65 years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; **74** (2003): 1206–09.

- 74) Herholz K, Salmon E, Perani D, Baron JC, Holthoff V, Frölich L, Schönknecht P, Ito K, Mielke R, Kalbe E, Zündorf G, Delbeuck X, Pelati O, Anchisi D, Fazio F, Kerrouche N, Desgranges B, Eustache F, Beuthien-Baumann B, Menzel C, Schröder J, Kato T, Arahata Y, Henze M, Heiss WD. Discrimination between Alzheimer dementia and controls by automated analysis of multicenter FDG PET. *Neuroimage*; **17** (2002): 302–16.
- 75) Herlitz A, Nilsson LG, Bäckman L. Gender differences in episodic memory. *Memory & Cognition*; **25** (1997): 801–811.
- 76) Hill RD, Grut M, Wahlin Å, Herlitz A, Winblad B, Bäckman L. Predicting memory performance in optimally healthy very old adults. *J Ment Health and Aging*; **1** (1995): 55-65.
- 77) Hogan DB, Eby EM. Predicting who will develop dementia in a cohort of Canadian seniors. *Can J Neurol Sci*; **27** (2000):18-24.
- 78) Holtzman DM, Bales KR, Tenkova T, Fagan AM, Parsadanian M, Sartorius LJ, Mackey B, Olney J, McKeel D, Wozniak D, Paul SM. Apolipoprotein E isoform-dependent amyloid deposition and neuritic degeneration in a mouse model of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA*; **97** (2000): 2892–97.
- 79) Howieson DB, Dame A, Camicioli R, Sexton G, Payami H, Kaye JA. Cognitive markers preceding Alzheimer's dementia in the healthy oldest old. *J Am Geriatr Soc*; **45** (1997): 584-9.
- 80) Huang C, Wahlund L, Dierks T, Julin P, Winblad B, Jelic V. Discrimination of AD and MCI by equivalent EEG sources: a cross-sectional and longitudinal study. *Clin Neurophysiol*; **111** (2000): 1961-1967.
- 81) Huettel SA, Song AW, McCarthy G. *Functional Magnetic Resonance Imaging* (2 ed.), Sunderland, Massachusetts: Sinauer Associates, Inc., 2009.
- 82) Iadecola C. Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci*; **5** (2004): 347–60.
- 83) Iqbal K, Alonso Adel C, Chen S, Chohan MO, El-Akkad E, Gong CX, Khatoon S, Li B, Liu F, Rahman A, Tanimukai H, Grundke-Iqbal I. Tau pathology in Alzheimer disease and other tauopathies. *Biochim Biophys Acta*; **1739** (2005): 198–210.
- 84) Jack CR Jr, Dickson DW, Parisi JE, Xu YC, Cha RH, O'Brien PC, Edland SD, Smith GE, Boeve BF, Tangalos EG, Kokmen E, Petersen RC. Antemortem MRI findings correlate with hippocampal neuropathology in typical aging and dementia. *Neurology*; **58** (2002): 750-7.

- 85) Jack CR Jr, Petersen RC, Xu YC, O'Brien PC, Smith GE, Ivnik RJ, Boeve BF, Waring SC, Tangalos EG, Kokmen E. Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in MCI. *Neurology*; **52** (1999): 1397-403.
- 86) Jacobs DM, Sano M, Dooneif G, Marder K, Bell KL, Stern Y. Neuropsychological detection and characterization of preclinical Alzheimer's disease. *Neurol*; **45** (1995): 317-24.
- 87) Jagust W. Positron emission tomography and magnetic resonance imaging in the diagnosis and prediction of dementia. *Alzheimers Dementia*; **2** (2006): 36–42.
- 88) Jelic V, Johansson SE, Almkvist O et al. Quantitative EEG in MCI: longitudinal changes and possible prediction of AD. *Neurobiol Aging*; **21** (2000): 533-540
- 89) Jelic V, Nordberg A. Early diagnosis of AD with PET. *Alzheimer Dis Assoc Disord*; **14** (2000): 109-113.
- 90) Jellinger KA. Head injury and dementia. *Curr Opin Neurol*; **17** (2004): 719–23.
- 91) Jendroska K, Poewe W, Daniel SE, Pluess J, Iwerssen-Schmidt H, Paulsen J, Barthel S, Schelosky L, Cervós-Navarro J, DeArmond SJ. Ischemic stress induces deposition of amyloid beta immunoreactivity in human brain. *Acta Neuropathol (Berl)*; **90** (1995): 461–66.
- 92) Jobst KA, Smith AD, Szatmari M, Molyneux A, Esiri ME, King E, Smith A, Jaskowski A, McDonald B, Wald N. Detection in life of confirmed AD using a simple measurement of mediotemporal lobe atrophy by computed tomography. *Lancet*; **340** (1992): 1179-1183.
- 93) Johansson B, Zarit SH. Early cognitive markers of the incidence of dementia and mortality: a longitudinal study of the oldest old. *Int J Geriatr Psychiatry*; **12** (1997): 53-9.
- 94) Johanson B, Zarit SH, Berg S. Changes in cognitive functioning of the oldest old. *J Gerontol Psychol Sci*; **42** (1992): 75-80.
- 95) Johnson SC, Baxter LC, Susskind-Wilder L, Connor DJ, Sabbagh MN, Caselli RJ. Hippocampal adaptation to face repetition in healthy elderly and mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*; **42** (2004): 980 –989.
- 96) Kapur S, Craik EI M, Jones C, Brown GM, Houle S., Tulving E. Functional role of the prefrontal cortex in memory retrieval: a PET study. *NeuroReport*; **6** (1995): 1880-1884.
- 97) Kato T, Knopman D, Liu H. Dissociation of regional activation in mild AD during visual encoding: a functional MRI study. *Neurology*; **57** (2001): 812–816.
- 98) Katzman R. Views and reviews: education and the prevalence of dementia and Alzheimer's disease. *Neurology*; **43** (1993): 13-20.
- 99) Killiany RJ, Gomez-Isla T, Moss M, Kikinis R, Sandor T, Jolesz F, Tanzi R, Jones K, Hyman BT, Albert MS. Imaging to predict who will get AD. *Ann Neurol*; **47** (2000): 430-9.

- 100) Killiany RJ, Hyman BT, Gomez-Isla T, Moss MB, Kikinis R, Jolesz F, Tanzi R, Jones K, Albert MS. MRI measures of entorhinal cortex vs. hippocampus in preclinical AD. *Neurology*; **58** (2002): 1188-1196.
- 101) Killiany RJ, Moss MB, Albert MS, Sandor T, Tieman J, Jolesz F. Temporal lobe regions on MRI identify patients with early AD. *Arch Neurol*; **50** (1993): 949-954.
- 102) Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, Small GW, Miller B, Stevens JC. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*; **56** (2001): 1143–53.
- 103) Krasuski JS, Alexander GE, Horwitz B, Daly EM, Murphy DG, Rapoport SI, Schapiro MB. Volumes of medial temporal lobe structures in patients with Alzheimer's disease and MCI (and in healthy controls). *Biol Psychiatry*; **43** (1998): 60-68.
- 104) Kurz A, Erfahrungen über leichte kognitive Störungen aus der Gedächtnisambulanz. in: Kern AO, Beske F (Hrsg) *Leichte kognitive Störungen - Definition, Früherkennung und Frühbehandlung*. Institut für Gesundheits-Systemforschung, Kiel, 2000. S 90-93
- 105) Kurz A, Diehl J, Riemenschneider M, Perneczky R, Lautenschlager N. Leichte kognitive Störung. Fragen zu Definition, Diagnose, Prognose und Therapie. *Nervenarzt*; **75** (2004): 5-16.
- 106) La Rue A, Jarvik LF. Cognitive function and prediction of dementia in old age. *Int J Aging Hum Dev*; **25** (1987): 75-89.
- 107) Laakso MP, Partanen K, Riekkinen P, Lehtovirta M, Helkala EL, Hallikainen M, Hanninen T, Vainio P, Soininen H. Hippocampal volumes in Alzheimer's disease, Parkinson's disease with and without dementia, and in vascular dementia: an MRI study. *Neurology*; **46** (1996): 678–81.
- 108) Laakso MP, Soininen H, Partanen K, Helkala EL, Hartikainen P, Vainio P, Hallikainen M, Hänninen T, Riekkinen PJ Sr. Volumes of hippocampus, amygdala and frontal lobes on MRI- based diagnosis of early AD: correlation with memory functions. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect*; **9** (1995): 73-86.
- 109) Laakso MP, Soininen H, Partanen K, Lehtovirta M, Hallikainen M, Hänninen T, Helkala EL, Vainio P, Riekkinen PJ Sr. MRI in the hippocampus in Alzheimer's disease: Sensitivity, specificity and analysis of the incorrectly classified subjects. *Neurobiol Aging*; **19** (1997): 23-31.
- 110) Langley MK, Madden DJ. Functional neuroimaging of memory: Implications of cognitive aging. *Microscopy Res Technique*; **51** (2000): 75-84.

- 111) Lepage M, Habib R, Tulving E. Hippocampal PET activations of memory encoding and retrieval: The HIPER model. *Hippocampus*; **8**(1998): 313-322
- 112) Levy-Lahad E, Wasco W, Poorkaj P, Romano DM, Oshima J, Pettingell WH, Yu CE, Jondro PD, Schmidt SD, Wang K, et al. Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. *Science*; **269** (1995): 973–77.
- 113) Li SC, Lindenberger U, Sikstrom S. Aging cognition: From neuromodulation to representation. *TICS*; **5** (2001): 479-86.
- 114) Lindenberger U, Baltes PB. Sensory functioning and intelligence in old age: a strong connection. *Psychol Aging*; **9** (1994): 339-55.
- 115) Linn RT, Wolf PA, Bachman DL, Knoefel JE, Cobb JL, Belanger AJ, Kaplan EF, D'Agostino RB. The 'preclinical phase' of probable Alzheimer's disease. A 13-year prospective study of the Framingham cohort. *Arch Neurol*; **52** (1995): 485-90.
- 116) Luchsinger JA, Mayeux R. Dietary factors and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*; **3** (2004): 579–87.
- 117) Lustig C, Snyder AZ, Bhakta M, O'Brien KC, McAvoy M, Raichle ME, Morris JC, Buckner RL. Functional deactivations: change with age and dementia of the Alzheimer type. *Proc Natl Acad Sci USA*; **100** (2003): 14504–14509.
- 118) Machulda MM, Ward HA, Borowski B, Gunter JL, Cha RH, O'Brien PC, Petersen RC, Boeve BF, Knopman D, Tang-Wai DF, Ivnik RJ, Smith GE, Tangalos EG, Jack Jr CR. Comparison of memory fMRI response among normal, MCI, and Alzheimer's patients. *Neurology*; **61** (2003): 500 –506.
- 119) Marquis S, Moore MM, Howieson DB, Sexton G, Payami H, Kaye JA, Camicioli R. Independent predictors of cognitive decline in healthy elderly persons. *Arch Neurol*; **59** (2002): 601-606.
- 120) Masliah E, Alford M, Adame A, Rockenstein E, Galasko D, Salmon D, Hansen LA, Thal LJ. Aβ<sub>1–42</sub> promotes cholinergic sprouting in patients with AD and Lewy body variant of AD. *Neurology*; **61** (2003): 206 –211.
- 121) Masur DM, Sliwinski M, Lipton RB, Blau AD, Crystal HA. Neuropsychological prediction of dementia and absence of dementia in healthy elderly persons. *Neurology*; **44** (1995):1427-32.
- 122) Mayeux R. Epidemiology of neurodegeneration. *Annu Rev Neurosci*; **26** (2003): 81–104.
- 123) McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the

- auspices of department of health and human services task force on Alzheimer's disease. *Neurology*; **34** (1984): 939–44.
- 124) Meguro K, LeMestric C, Landeau B, Desgranges B, Eustache F, Baron JC. Relations between hypometabolism in the posterior association neocortex and hippocampal atrophy in Alzheimer's disease: a PET/MRI correlative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; **71** (2001): 315–321.
- 125) Milham MP, Erickson KI, Banich MT, Kramer AF, Webb A, Wszalek T, Cohen NJ. Attentional control in the aging brain: insights from an fMRI study of the stroop task. *Brain Cogn*; **49** (2002): 277–296.
- 126) Miller EK. The prefrontal cortex and cognitive control. *Nat Rev Neurosci*; **1** (2000): 59–65.
- 127) Minoshima S, Foster NL, Kuhl DE. Posterior cingulate cortex in AD. *Lancet*; **344** (1994): 895.
- 128) Minoshima S, Foster NL, Sima AA, Frey KA, Albin RL, Kuhl DE. Alzheimer's disease versus dementia with Lewy bodies: cerebral metabolic distinction with autopsy confirmation. *Ann Neurol*; **50** (2001): 358–65.
- 129) Minoshima S, Giordani B, Berent S, Frey KA, Foster NL, Kuhl DE. Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early AD. *Ann Neurol*; **42** (1997): 85-94.
- 130) Mizuno K, Wakai M, Takeda M, Sobue G. Medial temporal atrophy and memory impairment in early stage of AD: an MRI volumetric and memory assessment study. *J Neurol Sci*; **173** (2000): 18-24.
- 131) Mohs RC "How Human Memory Works." 08 May 2007. HowStuffWorks.com. <<http://science.howstuffworks.com/environmental/life/human-biology/human-memory.htm>> Stand: 2 November 2012.
- 132) Morris JC, Price JL. Pathologic correlates of non-demented aging, MCI and early-stage AD. *J Mol Neurosci*; **17** (2001): 101-18.
- 133) Morris JC, Storandt M, McKeel DW Jr, Rubin EH, Price JL, Grant EA, Berg L. Cerebral amyloid deposition and diffuse plaques in 'normal' aging: Evidence for presymptomatic and very mild AD. *Neurology*; **46** (1996): 707-19.
- 134) Mortimer JA, Snowdon DA, Markesbery WR. Head circumference, education and risk of dementia: findings from the Nun Study. *J Clin Exp Neuropsychol*; **25** (2003): 671–79.
- 135) Mungas D, Reed BR, Jagust WJ, DeCarli C, Mack WJ, Kramer JH, Weiner MW, Schuff N, Chui HC. Volumetric MRI predicts rate of cognitive decline related to AD and cerebrovascular disease. *Neurology*; **59** (2002): 867-873.



- 136) Nagy Z, Jobst KA, Esiri MM, Morris JH, King EM, MacDonald B, Litchfield S, Barnetson L, Smith AD. Hippocampal pathology reflects memory deficit and brain imaging measurements in AD: clinicopathologic correlations using three sets of pathologic diagnostic criteria. *Dementia*; **7** (1996): 76-81.
- 137) Nestor PJ, Scheltens P, Hodges JR. Advances in the early detection of Alzheimer's disease. *Nat Med*; **10** (2004): 34–41.
- 138) Nilsson LG, Bäckman L, Erngrund K, Nyberg L, Adolfsson R, Bucht G et al. The Betula prospective cohort study: memory, health and aging. *Aging Neuropsychol and Cognition*; **4** (1997): 1-32.
- 139) Nukina N, Ihara Y. One of the antigenic determinants of paired helical filaments is related to tau protein. *J Biochem (Tokyo)*; **99** (1986): 1541–44.
- 140) Nyberg L, Tulving E, Habib R, Nilsson LG, Kapur S, Houle S, Cabeza R, McIntosh AR. Functional brain maps of retrieval mode and recovery of episodic information. *NeuroReport*; **7** (1995): 249-252.
- 141) Ogawa S, Lee TM, Nayak AS, Glynn P. Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields, *Magnetic Resonance in Medicine*; **14** (1990): 68-78.
- 142) Ogawa S, Sung Y. "Functional Magnetic Resonance Imaging", *Scholarpedia*; **2** (2007):3105([http://www.scholarpedia.org/article/Functional\\_magnetic\\_resonance\\_imaging](http://www.scholarpedia.org/article/Functional_magnetic_resonance_imaging))  
Stand: 01.02.2014
- 143) Palmer K, Wang H-X, Bäckman L, Winblad B, Fratiglioni L. Differential evolution in non demented older persons: Results from the Kungsholmen Project. *Am J Psychiatry*; **159** (2002): 436-42.
- 144) Pariente J, Cole S, Henson R, Clare L, Kennedy A, Rossor M, Cipoloti L, Puel M, Demonet JF, Chollet F, Frackowiak RS. Alzheimer's patients engage an alternative network during a memory task. *Ann. Neurol.*; **58** (2005): 870–879.
- 145) Pauling L, Coryell CD. The magnetic properties and structure of hemoglobin, oxyhemoglobin and carbonmonoxyhemoglobin. *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)*; **22** (1936): 210-216
- 146) Perry R, Hodges JR. "Dissociation between top-down attentional control and the time course of visual attention as measured by attentional dwell time in patients with mild cognitive impairment." *Eur J Neurosc*; **18** (2003): 221-26.
- 147) Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, Ritchie K, Rossor M, Thal L, Winblad B. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol*; **58** (2001): 1985-1992.

- 148) Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*; **56** (1999): 303-8.
- 149) Petrella JR, Krishnan S, Slavin MJ, Tran TT, Murty L, Doraiswamy PM. Mild Cognitive Impairment: Evaluation with 4 T-Functional MR Imaging. *Neuroradiology*; **240** (2006): 177-186.
- 150) Poirier J, Davignon J, Bouthillier D, Kogan S, Bertrand P, Gauthier S. Apolipoprotein E polymorphism and Alzheimer's disease. *Lancet*; **342** (1993): 697-99.
- 151) Raber J, Huang Y, Ashford JW. ApoE genotype accounts for the vast majority of AD risk and AD pathology. *Neurobiol Aging*; **25** (2004): 641-50.
- 152) Rapp S, Brenes G, Marsh AP. Memory enhancement training for older adults with MCI: a preliminary study. *Ading Ment Health*; **6** (2002): 5-11.
- 153) Reddy PH, Beal MF. Are mitochondria critical in the pathogenesis of Alzheimer's disease? *Brain Res Brain Res Rev*; **49** (2005): 618-32.
- 154) Reiman EM, Caselli RJ, Yun LS, Chen K, Bandy D, Minoshima S, Thibodeau SN, Osborne D. Preclinical evidence of AD in persons homozygous for the epsilon 4 allele for apolipoprotein E. *N Engl J Med*; **334** (1996): 752-758.
- 155) Riekse RG, Leverenz JB, McCormick W, Bowen JD, Teri L, Nochlin D, Simpson K, Eugenio C, Larson EB, Tsuang D. Effect of vascular lesions on cognition in Alzheimer's disease: a community-based study. *J Am Geriatr Soc*; **52** (2004): 1442-48.
- 156) Ritchie K, Artero S, Touchon J. Classification criteria for mild cognitive impairment. A population-based validation study. *Neurology*; **56** (2001): 37-42.
- 157) Ritchie K, Ledésert B, Touchon J. Subclinical cognitive impairment: epidemiology and clinical characteristics. *Compr Psychiatry*; **41** (2000): 61-5.
- 158) Roebbers CM, Moga N, Schneider W. The Role of Accuracy Motivation on Children's and Adults' Event Recall. *Journal of Experimental Child Psychology*; **78** (2001): 313-329.
- 159) Rombouts SA, Barkhof F, Goekoop R, Stam CJ, Scheltens P. Altered resting state networks in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease: an fMRI study. *HumBrainMapp*; **26** (2005b): 231-239.
- 160) Rombouts SA, Barkhof F, Veltman DJ, Machielsen WC, Witter MP, Bierlaagh MA, Lazeron RH, Valk J, Scheltens P. Functional MR imaging in Alzheimer's disease during memory encoding. *AJNR Am. J. Neuroradiol.*; **21** (2000): 1869-1875
- 161) Rombouts SA, Barkhof F, Witter MP, Scheltens P. Unbiased whole-brain analyses of gray matter loss in AD. *Neurosci Lett*; **285** (2000): 231-233.

- 162) Rönnlund M, Bäckman L, Nyberg L, Lövdén M, Nilsson, L-G. Five-year changes in recall across levels of support: Parallel age-related deficits. *International Journal of Psychology*; **35** (2000): 366.
- 163) Sadowski M, Pankiewicz J, Scholtzova H, Li YS, Quartermain D, Duff K, Wisniewski T. Links between the pathology of Alzheimer's disease and vascular dementia. *Neurochem Res*; **29** (2004): 1257–66.
- 164) Salat DH, Kaye JA, Janowsky JS. Selective preservation and degeneration within the prefrontal cortex in aging and AD. *Arch Neurol*; **58** (2001): 1403-8.
- 165) Scarmeas N, Stern Y. Cognitive reserve and lifestyle. *J Clin Exp Neuropsychol*; **25** (2003): 625-33.
- 166) Schachter DL, Alpert NM, Savage CR, Rauch SL, Albert MS. Conscious recollection and the human hippocampal formation: Evidence from positron emission tomography. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*; **93** (1996): 321-325.
- 167) Schachter DL, Wagner AD, Buckner RL. Memory systems of 1999. In Tulving E. & Craik FIM (Eds.), *The Oxford Handbook of Memory*. Oxford 2000: University Press.
- 168) Schaie KW. The course of adult intellectual development. *American Psychologist*; **49** (1994): 304-313.
- 169) Schaie KW. *Adult intellectual development: The Seattle Longitudinal Study*. New York 1996: Cambridge University Press.
- 170) Schugens MM, Daum I, Spindler M, Birbaumer N. Differential effects of aging on explicit and implicit memory. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*; **4** (1997): 33-44.
- 171) Shah Y, Tangalos EG, Petersen RC. Mild cognitive impairment: when is it a precursor to Alzheimer's disease? *Geriatrics*; **55** (2000): 62-8.
- 172) Sherrington R, Rogaev EI, Liang Y, Rogaeva EA, Levesque G, Ikeda M, Chi H, Lin C, Li G, Holman K, Tsuda T, Mar L, Foncin JF, Bruni AC, Montesi MP, Sorbi S, Rainero I, Pinessi L, Nee L, Chumakov I, Pollen D, Brookes A, Sanseau P, Polinsky RJ, Wasco W, Da Silva HA, Haines JL, Pericak-Vance MA, Tanzi RE, Roses AD, Fraser PE, Rommens JM, St George-Hyslop PH. Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature*; **375** (1995): 754–60.
- 173) Silverman DH, Small GW, Chang CY, Lu CS, Kung De Aburto MA, Chen W, Czernin J, Rapoport SI, Pietrini P, Alexander GE, Schapiro MB, Jagust WJ, Hoffman JM, Welsh-Bohmer KA, Alavi A, Clark CM, Salmon E, de Leon MJ, Mielke R, Cummings JL, Kowell AP, Gambhir SS, Hoh CK, Phelps ME. Positron emission tomography in evaluation of dementia: Regional brain metabolism and long-term outcome. *JAMA*; **286** (2001): 2120–27.

- 174) Small BJ, Fratiglioni L, Vitanen M, Winblad B, Bäckman L. The course of cognitive impairment in preclinical Alzheimer's disease: 3- and 6-year follow-up of a population-based sample. *Arch Neurol*; **57** (2000): 839-44.
- 175) Small BJ, Herlitz A, Fratiglioni L, Almkvist O, Bäckman L. Cognitive predictors of incident Alzheimer's disease: a prospective longitudinal study. *Neuropsychology*; **11** (1997): 413-20.
- 176) Small SA, Perera GM, Delapaz R, Mayeux R, Stern Y. Differential regional dysfunction of the hippocampal formation among elderly with memory decline and Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.*; **45** (1999): 466–472.
- 177) Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease: the Nun Study. *JAMA*; **277** (1997): 813–17.
- 178) Sperling R, Bates J, Chua E, Cocchiarella AJ, Rentz DM, Rosen BR, Schacter DL, Albert MS. fMRI studies of associative encoding in young and elderly controls and mild AD patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*; **74** (2003): 44–50.
- 179) Squire LR. *Memory and brain*. New York: Oxford University Press, 1987.
- 180) Squire LR, Zola-Morgan S. The medial temporal lobe memory system. *Science*; **253** (1991): 1380–1386.
- 181) Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc*; **8** (2002): 448-60.
- 182) Thulborn KR, Warterton CJ, Matthews PM, Radda GK. Oxygenation dependence of the transverse relaxation time of water protons in whole blood at high field. *Biochim Biophys Acta*; **714** (1982): 265-70.
- 183) Tierney MC, Szalai JP, Snow WG, Fisher RH, Nores A, Nadon G, Dunn E, St George-Hyslop PH. Prediction of probable Alzheimer's disease in memory-impaired patients: a prospective longitudinal study. *Neurology*; **46** (1996): 661-5.
- 184) Tulving E. Multiple memory systems and consciousness. *Human Neurobiology*; **6** (1987): 67-80.
- 185) Van der Flier WM, van der Heuvel DM, Weverling-Rijnsburger AW, Bollen EL, Westendorp RG, van Buchem MA, Middelkoop HA. Magnetization transfer imaging in normal aging, MCI and AD. *Ann Neurol*; **52** (2002); 62-67.
- 186) Vargha-Kadem F, Gadian DG, Watkins KE, Connely A, Van Paesschen W, Mishkin M. Differential effects of early hippocampal lesions on episodic and semantic memory. *Science*; **277** (1997): 376-80.

- 187) Wagner M. The His452Tyr variant of the gene encoding the 5-HT(2a) receptor is specifically associated with consolidation of episodic memory in humans. *International Journal of Neuropsychopharmacology*; **11** (2008): 1163-1167.
- 188) Wahlin A, Bäckman L, Winblad B. Free recall and recognition of slowly and rapidly presented words in very old age: A community-based study. *Experimental Aging Research*; **21** (1995): 251–271.
- 189) Webber KM, Raina AK, Marlatt MW, Zhu X, Prat MI, Morelli L, Casadesus G, Perry G, Smith MA. The cell cycle in Alzheimer disease: a unique target for neuropharmacology. *Mech Ageing Dev*; **126** (2005): 1019–25.
- 190) Wheeler MA, Stuss DT, Tulving E. Frontal lobe damage produces episodic memory impairment. *JINS*; **1** (1995): 525-36.
- 191) Wikipedia/Statistisches Bundesamt. ([www.destatis.de](http://www.destatis.de)) Stand 18.09.2012.
- 192) Wilson RS, Mendes de Leon CF, Barnes LL, Schneider JA, Bienias JL, Evans DA, Bennett DA. Participation in cognitive stimulating activities and risk of incident AD. *JAMA*; **287** (2002): 742-8.
- 193) Wolf H, Grunwald M, Ecke GM, Zedlick D, Bettin S, Dannenberg C, Dietrich J, Eschrich K, Arendt T, Gertz HJ. The prognosis of mild cognitive impairment in the elderly. *J Neural Transm*; **54** (1998): 31-50.
- 194) Wolf H, Grunwald M, Kruggel F, Riedel-Heller SG, Angerhöfer S, Hojjatoleslami A, Hensel A, Arendt T, Gertz H. Hippocampal volume discriminates between normal cognition; questionable and mild dementia in the elderly. *Neurobiol Aging*; **22** (2001): 177-186.
- 195) Wright BM, Payne RB. Effects of aging on sex differences in psychomotor reminiscence and tracking proficiency. *J Gerontol.*; **40** (1985): 179-84.
- 196) Wu Z, Guo H, Chow N, Sallstrom J, Bell RD, Deane R, Brooks AI, Kanagala S, Rubio A, Sagare A, Liu D, Li F, Armstrong D, Gasiewicz T, Zidovetzki R, Song X, Hofman F, Zlokovic BV. Role of the MEOX2 homeobox gene in neurovascular dysfunction in Alzheimer disease. *Nat Med*; **11** (2005): 959–65.
- 197) Xu Y, Jack CR Jr, O'Brien PC, Kokmen E, Smith GE, Ivnik RJ, Boeve BF, Tangalos RG, Petersen RC. Usefulness of MRI measures of entorhinal cortex versus hippocampus in AD. *Neurology*; **54** (2000): 1760-7.