

Aus dem Institut für Klinische Radiologie  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

**Kortikale Veränderungen des Arbeitsgedächtnisses bei Patienten  
mit leichter kognitiver Störung im Vergleich zu gesunden  
Probanden in der funktionellen Magnetresonanztomographie**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von  
Simone Eser

aus München

2011

Mit Genehmigung der medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Mitberichterstatter: PD Dr. Marc Wittmann

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Herr PD Dr. med. Thomas Meindl

Dekan: Prof. Dr. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 03. 03.2011

# Inhaltsverzeichnis

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>V</b>
<b>1 EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
1.1 KORTIKALE VERÄNDERUNGEN IM RAHMEN DES ALTERUNGSPROZESSES .....	2
1.1.1 HAROLD-Phänomen .....	2
1.1.2 Gesundes Altern – „Healthy ageing“ .....	3
1.2 LEICHTE KOGNITIVE STÖRUNG (LKS).....	4
1.2.1 Subtypen.....	4
1.2.2 Ätiologie.....	5
1.2.3 Pathophysiologie .....	5
1.2.4 Symptomatik .....	7
1.2.5 Diagnostik .....	7
1.2.5.1 Einstufung des Schweregrads.....	8
1.2.5.2 Neuropsychologische Testung .....	9
1.2.5.2.1 Minimal Status Test (MMSE).....	9
1.2.5.2.2 CERAD (Consortium to establish a registry for Alzheimer´s Disease)...	12
1.3 ARBEITSGEDÄCHTNIS .....	14
1.3.1 Definition .....	14
1.3.2 Aktivierungsareale des Arbeitsgedächtnisses .....	15
1.4 FUNKTIONELLE MRT .....	15
1.4.1 Physikalische Grundlagen der MRT .....	16
1.4.2 Signalentstehung .....	16
1.4.3 Funktionelle MRT .....	19
<b>2 FRAGESTELLUNG .....</b>	<b>21</b>
<b>3 MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>23</b>
3.1 PATIENTEN UND PROBANDEN.....	24
3.2 PARADIGMA .....	25
3.3 TESTDURCHFÜHRUNG .....	26
3.4 DATENGEWINNUNG.....	28
3.5 DATENANALYSE.....	28
3.5.1 Vorverarbeitung der Daten (Preprocessing).....	28
3.5.1.1 Slice time correction.....	28
3.5.1.2 Bewegungskorrektur (3D motion correction) .....	28
3.5.1.3 Spatial smoothing.....	29
3.5.1.4 Hochpass und Niedrigpass Filter (High and low pass filtering) .....	29
3.5.2 Normalisierung.....	29
3.5.3 Koregistrierung und Alignment.....	30
3.5.4 Statistische Analyse.....	31
3.5.5 Volumetrie.....	32
<b>4 ERGEBNISSE .....</b>	<b>34</b>
4.1 JUNGE GESUNDE PROBANDEN .....	35
4.2 ALTE GESUNDE PROBANDEN .....	36
4.3 PATIENTEN MIT LEICHTER KOGNITIVER STÖRUNG.....	37

4.4	KONTRASTE ZWISCHEN DEN GRUPPEN .....	39
4.4.1	Kontraste zwischen jungen und alten gesunden Probanden.....	39
4.4.2	Kontraste zwischen alten gesunden Probanden und LKS-Patienten.....	41
4.4.3	Kontraste zwischen jungen Probanden und LKS-Patienten.....	43
4.5	VOLUMETRIE.....	45
<b>5</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>47</b>
5.1	AKTIVIERUNGEN DURCH EINE ARBEITSGEDÄCHTNISAUFGABE IN DEN UNTERSCHIEDLICHEN GRUPPEN.....	49
5.2	UNTERSCHIEDE DER AKTIVIERUNGEN BEI EINER ARBEITSGEDÄCHTNISAUFGABE ZWISCHEN DEN EINZELNEN GRUPPEN .....	54
5.3	URSACHEN DER UNTERSCHIEDLICHEN AKTIVIERUNGEN IN DEN VERSCHIEDENEN GRUPPEN UND IM VERGLEICH ZU ANDEREN STUDIEN.....	57
5.4	VOLUMETRIE.....	58
5.5	AUSBLICK IN DIE ZUKUNFT - DIE ROLLE DER fMRT BEI DER ERKENNUNG VON ALZHEIMER FRÜHFORMEN .....	60
<b>6</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>62</b>
	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>65</b>
	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>79</b>
	<b>TABELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>80</b>
	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>81</b>
	<b>ERKLÄRUNG DER EIGENSTÄNDIGEN FERTIGSTELLUNG.....</b>	<b>82</b>

## Abkürzungsverzeichnis

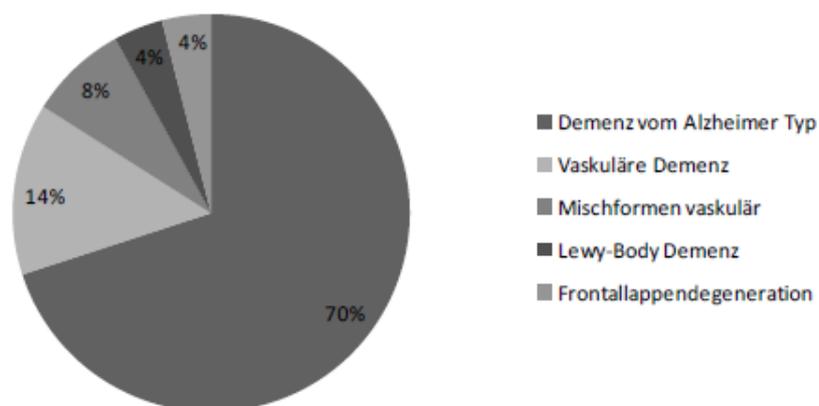
AD	Alzheimer's Disease, Alzheimer Erkrankung
a-MCI	amnesic mild cognitive impairment, nur die Gedächtnisfunktion betreffende leichte kognitive Störung
BA	Brodman Area, Brodman Areal
BOLD	Blood oxygenation level dependent
CDR	Clinical dementia rating
CERAD	Consortium to establish a registry for Alzheimer's Disease
EPI	echo planar imaging
FDR	False discovery rate
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
GLM	General linear model, Allgemeines Lineares Modell
HAROLD	Hemispheric Asymmetry Reduction for OLDER Adults
HF-Impuls	Hochfrequenz-Impuls
IBASPM	Individual Brain Atlas using Statistical Parametric Mapping
ICA	Independent component analysis, Unabhängige Komponenten-Analyse
LKS	Leichte kognitive Störung
m	männlich
M	Nettomagnetfeld
MCI	Mild cognitive impairment, leichte kognitive Störung
md-MCI	multiple domain mild cognitive impairment, mehrere Bereiche betreffende leichte kognitive Störung
MMSE	Minimental State Examination
MNI	Montreal Neurological Institute
MPRAGE	Magnetization prepared rapid gradient echo
MR(T)	Magnetresonanztomographie(-tomographie)
MW	Mittelwert
n.d.	nicht durchgeführt
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
ROI	Region of interest

SD	Standardabweichung
T	Tesla
TE	Time of echo, Echozeit
TR	Time of repetition, Repetitionszeit
VTC	Volumetric time course
w	weiblich

# **1 Einleitung**

Da der Anteil der älteren Menschen in der Bevölkerung der westlichen Industrienationen beständig zunimmt, steigt auch die Häufigkeit der Personen mit Alzheimer Demenz (AD). Man schätzt, dass bei den 65-Jährigen etwa 2% betroffen sind. Bei den 70-Jährigen sind es bereits 3%, bei den 75-Jährigen 6% und bei den 85-Jährigen zeigen etwa 20% Symptome der Krankheit. Über dieser Altersgrenze von 85 Jahren nimmt der Anteil der Betroffenen wieder ab, da die zuvor Erkrankten dieses Lebensalter selten erreichen. In Deutschland leiden aktuell mehr als 900 000 Menschen an einer Demenz-Erkrankung, 650 000 davon an AD. Pro Jahr werden etwa 200 000 neue Fälle einer Demenzerkrankung diagnostiziert, wovon ca. 120 000 der Demenz vom Alzheimer-Typ zuzurechnen sind. Die Prozentwerte der verschiedenen Demenzerkrankungen sind in **Abbildung 1** dargestellt. Weltweit geht man von mehr als 30 Millionen Fällen von AD aus (1). Diese hohe Zahl geht mit einer großen sowohl finanziellen als auch psychischen und emotionalen Belastung für Angehörige und Gesellschaft einher. Je eher die Krankheit diagnostiziert wird, desto früher kann mit einer Therapie begonnen werden, die den Verlauf zumindest verlangsamt und somit die geistigen Funktionen sowie das Vermögen, die Verrichtungen des täglichen Lebens weitestgehend selbständig durchzuführen, länger aufrechterhält (2).

Aus den Erkenntnissen, dass besonders in den Frühstadien der AD eine Diagnose und Therapie wichtig sind, hat sich die Diagnose der leichten kognitiven Störung (LKS) entwickelt, welche ein Vorstadium der Demenz darstellt. Menschen, die an einer LKS erkrankt sind, haben ein signifikant erhöhtes Risiko, später eine Demenz zu entwickeln. Die Konversionsrate von LKS zu AD liegt entsprechend der vorliegenden Literatur zwischen 8 und 16% im Jahr (3-5). Für einen LKS-Patienten liegt die Inzidenz für Demenz bei 80 % (3).



**Abbildung 1: prozentuale Verteilung der verschiedenen Demenzformen**

## **1.1 Kortikale Veränderungen im Rahmen des Alterungsprozesses**

Bei älteren Menschen lässt sich im Vergleich zu jungen Menschen oft eine Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit beobachten. Circa 40-60 Prozent der gesunden älteren Menschen haben z.B. Einbußen im episodischen Gedächtnis, der Fähigkeit, sich an persönliche Ereignisse zu erinnern. Erste Ergebnisse mit modernen strukturellen und funktionellen bildgebenden Verfahren wie z.B. der Kernspintomographie zeigen, dass diese Probleme mit Veränderungen der Hirnstruktur und -funktion einhergehen (6). Zu einem gewissen Grad ist der Rückgang von Masse und Volumen des Gehirns im fortschreitenden Alter ein physiologischer Prozess. Nur über das Altersmaß hinausgehende Verluste werden als Atrophie bezeichnet.

Gründe für eine Hirnatrophie können das Alter, Demenz oder sekundäre Formen bei vielfältigen ZNS-Erkrankungen oder der Zustand nach einem Trauma sein.

In Studien zeigte sich, dass das Hirn einem ständigen Abbauprozess unterworfen ist, der sich womöglich ab dem 70. Lebensjahr in bestimmten Teilen des Gehirns wie zum Beispiel dem Hippocampus noch beschleunigt. Zusätzlich dehnt sich das Ventrikelsystem aus (7).

Normales Altern, „healthy ageing“, ist durch Veränderungen im präfrontalen Kortex und den Basalganglien gekennzeichnet, das Defiziten in den exekutiven Funktionen entspricht. Dagegen sind bei AD und LKS markante Veränderungen im medialen Temporallappen charakteristisch, die mit Funktionsverlusten im Langzeitgedächtnis einhergehen (8).

### **1.1.1 HAROLD-Phänomen**

Es ist bekannt, dass das Gehirn eine Asymmetrie der Hemisphären aufweist, die sich sowohl anatomisch wie auch funktionell darstellt. Das HAROLD (Hemispheric Asymmetry Reduction for OLDER Adults) -Phänomen besagt, dass sich die Asymmetrie im Alter reduziert, was dazu führt, dass die Aktivität beispielsweise im präfrontalen Cortex bei älteren Erwachsenen weniger lateralisiert ist als bei jüngeren Erwachsenen. Diese These konnte durch funktionelle Untersuchungen in verschiedenen Bereichen wie Arbeitsgedächtnis, episodisches Gedächtnis, semantisches Gedächtnis etc. gestärkt werden (9). Weitere Belege dafür konnten auch bei elektrophysiologischen Tests (10) oder bei Untersuchungen des Verhaltens (11) gefunden werden.

Im Bereich Arbeitsgedächtnis hat sich in verschiedenen Studien gezeigt, dass die Aktivierungen im präfrontalen Kortex bei verbalen Arbeitsgedächtnis-Aufgaben eher links erkennbar

waren, dagegen bei räumlichen Aufgaben rechts (9, 12). Eine Studie zum Beispiel konnte dieses Aktivierungsmuster signifikant bei jungen Erwachsenen feststellen, bei älteren Erwachsenen zeigten sich jedoch sowohl bei verbalen als auch bei räumlichen Aufgaben signifikant beidseitige Aktivierungen im präfrontalen Cortex (13).

Der Grund für diese Veränderungen ist derzeit jedoch noch nicht geklärt. Es gibt verschiedene Thesen zur Entstehung des HAROLD-Phänomens. Eine davon ist, dass das Einbeziehen der zweiten Hemisphäre bei älteren Erwachsenen ein Kompensationsmechanismus ist (9, 13). Der zweite Erklärungsversuch legt zu Grunde, dass ältere Menschen Schwierigkeiten haben, neuronale Mechanismen zu aktivieren, die bei jungen Menschen zur Verfügung stehen (9). In einer PET-Studie wurden diese Thesen weiter untersucht (14), wobei sich hierbei eher die Kompensations-Theorie bestätigte.

### **1.1.2 Gesundes Altern – „Healthy ageing“**

Die Grenze zwischen gesundem Altern und dem Beginn des pathologischen Alterns ist fließend und daher nicht immer eindeutig festzulegen.

Auch das normale Altern ruft Veränderungen an den Gefäßen hervor, die die Eigenschaften bei der fMRT verändern. So sind zum Beispiel das Signal-zu-Rausch-Verhältnis herabgesetzt ebenso wie die Amplitude und die räumliche Ausdehnung der BOLD-Antwort (15). Außerdem ist normales Altern mit einer zeitlichen Verzögerung bis zur maximalen BOLD-Antwort verbunden (15, 16).

Durch einige Studien wurden die Effekte von Altern an Daten aus fMRT-Messungen untersucht. Von *Taoka et al* (16-18) wurde eine große Altersspanne zwischen 20 und 76 Jahren eingeschlossen und die Aktivität im motorischen Cortex während einer Aufgabe mit Drücken der Hände gemessen. Hierbei zeigte sich eine altersabhängige Veränderung der Anstiegszeit des fMRT-Signals. Diese Verlangsamung des Signalanstiegs bei älteren gesunden Kontrollpersonen wurde auf durch Gefäßveränderungen hervorgerufene Effekte, z.B. eine Versteifung und Verdickung der Gefäßwände, zurückgeführt (18, 19).

In einer anderen Studie wurden fMRT-Aufnahmen unter Photostimulation durchgeführt. Hierbei zeigte sich eine verminderte Signalamplitude bei den älteren Kontrollpersonen, jedoch variierte die räumliche Ausdehnung der Aktivierungen nicht von jener der jungen Testpersonen (18, 20).

Zudem existiert noch ein weiteres Modell, das „right hemi-ageing model“, welches besagt, dass der altersbedingte kognitive Abfall mehr die Funktionen beeinträchtigt, die der rechten Hemisphäre zugeschrieben werden, als die, die der linken zugeteilt sind (18).

Hinsichtlich des Hippocampus gibt es verschiedene Studien zur Volumenreduktion allein durch das Alter. *Kaye et al* sowie *Jack et al* (21-23) beschreiben eine Reduktion des Hippocampusvolumens und der umliegenden Strukturen im Alter, welche jedoch in der Abwesenheit einer Demenz relativ gering seien (22, 24). Andere Studien berichten sogar, dass überhaupt keine Volumenreduktion des Hippocampus im Alter eintritt (22, 25). Insgesamt sind jedoch am ehesten die anterioren Regionen des Hippocampus sensitiv für altersbedingte Veränderungen (22).

In verschiedenen Studien wird außerdem in Funktion und Struktur des präfrontalen Cortex ein großer Einfluss des Alterns herausgearbeitet (15, 26-28).

## **1.2 Leichte kognitive Störung (LKS)**

Als leichte kognitive Störungen werden erworbene Zustände der Minderung von Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit oder Denkvermögen bezeichnet, die zwar über die physiologische Leistungsabnahme der jeweiligen Altersstufe hinausgehen, aber nicht den Grad einer Demenz erreichen. Als Abgrenzung zu altersbedingten kognitiven Einbußen muss das Leistungsvermögen in mindestens einem kognitiven Bereich unterhalb des Leistungsdurchschnitts liegen. Dies sollte möglichst durch normierte psychometrische Verfahren belegt werden.

Die Abgrenzung zur Demenz gestaltet sich schwieriger und muss daher als fließend betrachtet werden. Für Forschungsvorhaben wurde das Clinical Dementia Rating (29) entwickelt, welches eine willkürliche Grenze zur Demenz festlegt, indem der Summenwert von 0,5 (fragliche Demenz) auf 1,0 (leichtgradige Demenz) ansteigt (30). Ein wichtiges Kriterium zur Abgrenzung der Demenz ist das unbeeinträchtigte Alltagsleben (31, 32).

Nach der Canadian Study of Health and Ageing wurde für kognitive Beeinträchtigungen unterhalb der Demenzschwelle eine Häufigkeit von 17% festgestellt (30).

### **1.2.1 Subtypen**

Es werden verschiedene Untertypen der LKS definiert. Die initiale kognitive Störung kann eine isolierte Störung nur eines kognitiven Bereichs wie Gedächtnis, Sprache, Aufmerksam-

keit, Exekutivfunktionen oder visuokonstruktive Fertigkeiten sein. Sofern nur die Gedächtnisfunktion betroffen ist, wird es als amnesic MCI (MCI bedeutet mild cognitive impairment und ist der englische Fachbegriff für LKS) (a-MCI) bezeichnet. Patienten mit a-MCI stellen eine Risikogruppe bezüglich des Ausbruchs einer Alzheimer Demenz dar (33-35).

Der Subtyp der multiple-domain MCI (md-MCI) beinhaltet eine Störung in mehreren Bereichen wie Sprache, Exekutivfunktionen oder visuokonstruktive Fähigkeiten. Wenn die md-MCI zusätzlich auch eine Beeinträchtigung der Gedächtnisfunktion beinhaltet, wird es als md-MCI +a (a steht hier für amnesia) bezeichnet, besteht keine Gedächtniseinschränkung, wird es als md-MCI –a bezeichnet (36-38).

Der dritte Subtyp ist das single non-memory domain MCI. Diese Form ist durch eine isolierte Einschränkung in einem der Bereiche wie Exekutivfunktionen, Sprache oder visuokonstruktive Fertigkeiten charakterisiert, die aber nicht das Gedächtnis betreffen (39).

### **1.2.2 Ätiologie**

Die Ätiologie bei LKS unterliegt nicht einem bestimmten Mechanismus und ist daher als völlig unspezifisch anzusehen. Oftmals gilt sie als Vorstufe des M. Alzheimer, so dass sich durchaus einige Risikofaktoren, die zur Entstehung einer Demenz vom Alzheimer Typ beitragen, mit den Risiken für eine leichte kognitive Störung überschneiden. Wie oben beschrieben, ist das Alter mit Sicherheit eine davon. Zusätzlich spielen hinsichtlich einer Alzheimer Demenz eine positive Familienanamnese, das Alter der Mutter bei der Geburt sowie der Einfluss von Beruf und Bildung eine tragende Rolle (40). Weitere Risikofaktoren sind genetischer Natur. So sind zum Beispiel das Vorhandensein einer Trisomie 21, Mutationen in Chromosom 1 oder 19, das Vorhandensein des Apolipoprotein E4-Allels in homozygoter sowie in heterozygoter Form beteiligt (41).

### **1.2.3 Pathophysiologie**

Neuropathologische Untersuchungen an einem ausreichend großen Patientenkollektiv ergaben, dass bei einem Teil der Patienten morphologische Merkmale des M. Alzheimer vorlagen. Bei einer Längsschnittstudie an Patienten mit LKS im durchschnittlichen Alter von 77 Jahren entsprach der neuropathologische Befund sogar bei 84% einem M. Alzheimer und nur selten fanden sich andere Formen der cerebralen Pathologien.

In der Mehrzahl der Fälle stellt die LKS somit ein Prädemenzstadium des M. Alzheimers dar (30).

Histopathologische Hauptmerkmale der AD und somit auch in vielen Fällen der LKS sind – neben dem massiven Verlust an Nervenzellen in Hippocampus und inferiorem Temporallappen – die Anhäufung von senilen Amyloid-Plaques und neurofibrillären Bündeln in Kortex, Hippocampus, Amygdala und in anderen für Gedächtnisfunktionen relevanten Hirnregionen. Daneben finden sich auch Amyloid-Ablagerungen in zerebralen Blutgefäßen. Die Amyloidablagerung in Form von senilen Plaques kommt außer bei AD-Patienten auch beim Down-Syndrom (Trisomie 21), bei einer erblichen zerebralen Amyloidose (hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis, Dutch type) sowie in geringem Ausmaß im Rahmen des normalen Alterungsprozesses vor (42).

Die Proteinablagerungen der senilen Plaques bestehen im Wesentlichen aus dem Amyloid- $\beta$ -Peptid, welches charakteristisch für den M. Alzheimer ist. Aggregate aus Amyloid sind als diffuse Plaques bekannt und können auch beim nicht dementen alternden Menschen oder bei anderen degenerativen Erkrankungen als M. Alzheimer oder LKS gefunden werden.

Neben den charakteristischen Amyloid-Plaques finden sich innerhalb der Nervenzellen abnorme neurofibrilläre Bündel, die in Form von paarigen helikalen Filamenten aus abnorm phosphoryliertem Tau-Protein bestehen. Phosphorylierung des Tau-Proteins vermindert dessen Bindung an Mikrotubuli – die Transportschienen einer Nervenzelle – und könnte so zu einer Destabilisierung der Axone und des strukturell wichtigen Zytoskeletts führen (42, 43). Es ist ungeklärt, ob diese Tau-Phosphorylierung sekundärer Natur oder krankheitsauslösend ist. Für dieses Protein sind bei Alzheimer-Patienten erhöhte Werte im Liquor cerebrospinalis gefunden worden.

Der Untergang der Neuronen beginnt im entorhinalen Kortex und im Hippocampus und breitet sich dann auf den Temporal- und den Parietallappen aus. Mit diesen degenerativen Veränderungen sind Defizite im Kurzzeitgedächtnis und auch bei den verbalen und visuokonstruktiven Fähigkeiten verbunden. Gedächtnis, Denken, Sprache, Orientierung, Aufmerksamkeit, visuokonstruktive Fähigkeiten, Rechnen, praktische Fähigkeiten, Erkennen und Exekutivfunktionen sind die am meisten betroffenen kognitiven Gebiete.

Bei den meisten LKS-Patienten, die autopsiert wurden, konnten pathologische Befunde erhoben werden, die als Kriterien für einen wahrscheinlichen oder sicheren M. Alzheimer dienen (44, 45).

## 1.2.4 Symptomatik

Die Symptomatik der LKS-Patienten beginnt meist mit einer schleichenden Verschlechterung der Gedächtnisleistung, die sich in Fehlleistungen wie Vergessen von Terminen oder Verlegen von Gegenständen äußert. Im Gegensatz zu Patienten mit voll ausgeprägtem M. Alzheimer sind Patienten mit LKS häufig sehr betroffen über ihre Symptome, da sie die Veränderungen selbst sehr wohl bemerken. Ferner klagen sie über ein Nachlassen der Konzentrationsfähigkeit oder über Wortfindungsstörungen. Zusätzlich treten auch nicht kognitive Symptome wie Depression, verstärkte Reizbarkeit oder Stimmungs labilität auf. Bei einem Teil der Patienten bestehen ebenfalls Einschränkungen in anderen kognitiven Bereichen beispielsweise in den visuokonstruktiven Fähigkeiten. Prospektive Studien zeigen, dass die Symptome bei durchschnittlich 10 – 23% der Patienten zu einer Demenz fortschreiten (46-51) . Nach einem Katamnesezeitraum von 6 Jahren entwickeln rund 80% der amnestischen Variante der leichten kognitiven Störung eine Demenz. Der mögliche zeitliche Verlauf der Erkrankung ist in **Abbildung 2** dargestellt.

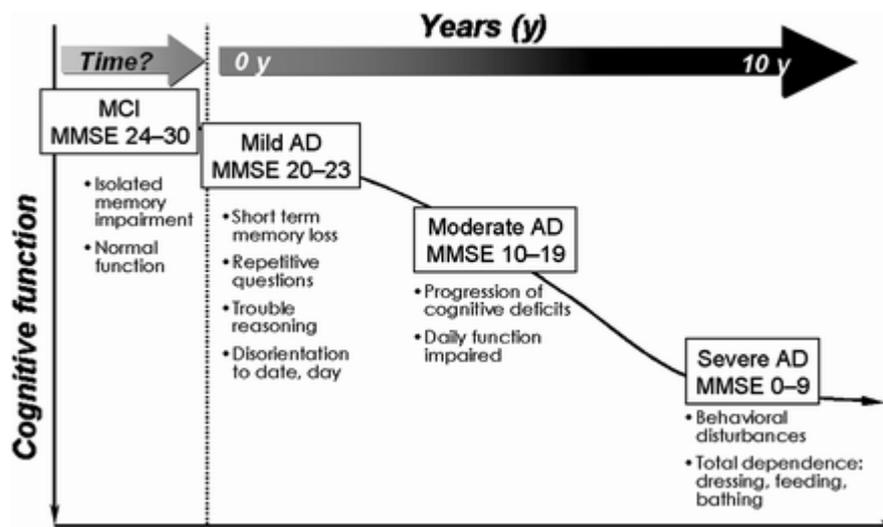


Abbildung 2: möglicher zeitlicher Verlauf der AD (aus (1))

## 1.2.5 Diagnostik

Natürlich müssen jeder Diagnose einer LKS oder Demenz eine ausführliche Anamnese und eine genaue körperliche Untersuchung zu Grunde liegen. Auch bildgebende Verfahren sollten durchgeführt werden, da in jedem Fall zunächst morphologische Ursachen wie beispielsweise Normaldruckhydrocephalus oder Tumor ausgeschlossen werden müssen.

Ebenso dürfen keine anderen z.B. psychiatrische Erkrankungen wie Depression vorliegen, welche zunächst eine ähnliche Symptomatik wie die LKS zeigen. Dies gilt auch für internistische Erkrankungen wie Hypothyreose oder Vitamin B12 Mangel, welche auch eine Demenz vorspiegeln können (1).

Außerdem muss die kognitive Leistung in mindestens einer Domäne (verbales Lernen und Gedächtnis, nichtverbales Lernen und Gedächtnis, Wortflüssigkeit, Benennen, Visuokonstruktion, kognitive Geschwindigkeit, Exekutivfunktionen) mindestens eine Standardabweichung unterhalb der Altersnorm liegen, was mit dem CERAD (Consortium to establish a registry for Alzheimer's Disease) getestet werden kann.

Die kognitive Leistungsminderung stellt eine Abnahme gegenüber dem prämorbidem Niveau dar.

Einfache Alltagsaktivitäten sind nicht beeinträchtigt, aber komplexere Alltagsaktivitäten können geringgradig eingeschränkt sein (52).

### 1.2.5.1 Einstufung des Schweregrads

Mit dem Clinical dementia rating (CDR) (**Abbildung 3**) lässt sich der Schweregrad einer Demenz einstufen. Bei LKS-Patienten liegt diese Einstufung bei 0,5.

CDR 0	Gesunde Erwachsene ohne kognitive oder körperliche Schwierigkeiten
CDR 0,5	Leichte kognitive Dysfunktion ohne ersichtliche Schwierigkeiten im Alltag
CDR 0,5, 1 und 2	Berücksichtigt wahrscheinlichen/möglichen M. Alzheimer (NINCDS-ADRDA) (52) mit oder ohne cerebrovaskuläre Erkrankung
CDR 1 und 2	Durch DSM-IV diagnostizierte Demenz

**Abbildung 3: Definition CDR**

Der Schweregrad der kognitiven Beeinträchtigung bei Patienten mit LKS ist ein signifikantes Merkmal, um eine Vorhersage zu treffen, ob er eine Demenz entwickeln wird oder nicht, obwohl dazugehörige Defizite in Sprache oder Beeinträchtigungen in anderen kognitiven Bereichen möglicherweise zu einem rascheren Fortschreiten beitragen (53, 54). Man geht davon aus, dass die Wahrscheinlichkeit umso größer ist, eine Demenz zu entwickeln, je ähnlicher die

kognitiven Beeinträchtigungen einer AD sind. Das trifft ganz besonders für diejenigen Patienten zu, deren Betreuer über beeinträchtigte Alltagsaktivitäten berichten (54).

Auf die Durchführung der hier genannten Tests wird im Folgenden noch genauer eingegangen.

Diese Studie richtete sich nach den Mayo-Diagnosekriterien (**Abbildung 4**), die in der unten stehenden Tabelle aufgeführt sind.

- 
- Gedächtnisschwäche, wenn möglich fremdanamnestic bestätigt
  - Objektiv für das Alter unangemessene Gedächtnisstörung
  - Altersentsprechend relativ erhaltene allgemeine kognitive Fähigkeiten
  - Tätigkeiten des täglichen Lebens nicht eingeschränkt
  - Nicht dement
- 

**Abbildung 4: Mayo-Kriterien für LKS (nach (55))**

### **1.2.5.2 Neuropsychologische Testung**

Weitere wichtige diagnostische Faktoren für die LKS sind der Minimental Status Test (MMSE) und der CERAD (Consortium to establish a registry for Alzheimer's Disease).

Diese zwei Tests wurden auch bei den Probanden bzw. Patienten dieser Studie angewandt.

#### **1.2.5.2.1 Minimental Status Test (MMSE)**

Der MMSE ist ein nur wenig zeitaufwendiger Test, um in wenigen Minuten einen Überblick über die kognitive Situation eines Patienten zu erhalten. Aus diesem Grund ist er im klinischen Alltag einer der am häufigsten genutzten Tests für diese Fragestellung (56).

Er wurde 1975 von *Folstein und Kollegen* entwickelt, um ein für den klinischen Alltag geeignetes Screening-Verfahren zur Feststellung kognitiver Defizite zu bieten. Seit seiner Einführung in den klinischen Alltag hat er sich als zuverlässiges Hilfsmittel zur Erstbeurteilung eines Patienten wie auch zur Verlaufskontrolle erwiesen.

Er umfasst die Testung einer großen Bandbreite kognitiver Funktionen wie Orientierung, Erinnerung, Aufmerksamkeit, Kopfrechnen, Sprache und Geschicklichkeit.

Für jede erfolgreich bewältigte Aufgabe bekommt der Patient Punkte, die nach Beendigung des Tests aufsummiert werden. Die Skala reicht von 0 bis 30 Punkten, wobei 30 für uneingeschränkte, 0 für schwerstmöglich geschädigte kognitive Funktionen stehen.

Patienten mit LKS können eine Punktzahl von 23 oder mehr erreichen, weniger als 23 bis 20 Punkte weisen auf eine leichte AD hin, von einem mittleren Schweregrad spricht man zwischen 10 und 19 Punkten. Erlangt ein Patient jedoch nur mehr weniger als 10 Punkte, muss von einer schweren Form der Demenz ausgegangen werden (1).

Die Spezifität entspricht dabei 82%, während die Sensitivität 87% beträgt (57).

Um die Erläuterung zu vervollständigen, ist im Anschluss ein MMSE aufgeführt (**Abbildung 5**).

<b>Aufgabe</b>	<b>Punktzahl</b>
<p>Orientierung:</p> <p>Welches Datum ist heute? (Jahr-Jahreszeit-Datum-Tag-Monat)</p> <p>Wo sind wir? (Staat-Land-Stadt-Krankenhaus-Stockwerk)</p>	<p>5</p> <p>5</p>
<p>Aufnahmefähigkeit:</p> <p>Nennen Sie 3 Objekte und bitten Sie den Patienten, sie zu wiederholen!</p>	<p>3</p>
<p>Aufmerksamkeit und Kopfrechnen:</p> <p>Lassen Sie den Patienten von 100 in 7-er Schritten herunter zählen und beenden Sie nach max. 5 richtigen Antworten! (Alternativ: Lassen Sie den Patienten „AMPEL“ rückwärts buchstabieren!)</p> <p>Fragen Sie nach den 3 zuvor wiederholten Objekten!</p> <p>Zeigen Sie dem Patienten zwei Gegenstände (z.B. Armbanduhr und Bleistift) und bitten Sie ihn, diese zu benennen!</p> <p>Lassen Sie den Patienten folgende Redewendung wiederholen: „ohne Wenn und Aber“!</p> <p>Geben Sie dem Patienten eine dreiteilige Anweisung wie „Nehmen Sie das Blatt Papier in die rechte Hand, falten Sie es der Länge nach und legen Sie es auf den Boden!“</p> <p>Schreiben Sie „Schließen Sie Ihre Augen“ auf ein Blatt Papier und lassen Sie es den Patienten lesen und ausführen!</p> <p>Geben Sie dem Patienten ein Blatt Papier und bitten Sie ihn, einen Satz darauf zu schreiben! Der Satz muss ein Verb und ein Nomen enthalten und sinnvoll sein.</p> <p>Bitten Sie den Patienten, ein Bild, z.B. zwei überlappende Fünfecke, abzumalen! Alle zehn Ecken müssen vorhanden sein und zwei müssen sich überschneiden.</p>	<p>5</p> <p>3</p> <p>2</p> <p>1</p> <p>3</p> <p>1</p> <p>1</p> <p>1</p> <p>1</p>
<p>Maximal zu erreichende Punktzahl:</p>	<p>30</p>

**Abbildung 5: Minimental Status Test**

### 1.2.5.2.2 CERAD (Consortium to establish a registry for Alzheimer's Disease)

Das National Institute on Aging (NIA) gründete 1986 in den Vereinigten Staaten das Consortium to establish a registry for Alzheimer's Disease, in dessen Rahmen die gleichnamige neuropsychologische Testbatterie entwickelt wurde.

Im Vergleich zum MMSE bietet der CERAD eine Möglichkeit, die kognitive Beeinträchtigung einer Person mit Demenz genauer einzuschätzen. Man muss dabei aber insgesamt auch einen höheren Zeitaufwand einplanen. Der CERAD ist eine neuropsychologische Testbatterie, zu deren Untertests auch der MMSE zählt. Um 1986 wurde der CERAD (The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) durch die Unterstützung des National Institute on Aging (NIA) eingeführt, um Verfahren für die Einschätzung und Diagnose von Alzheimer Patienten zu standardisieren, indem man kurze und verlässliche klinische und neuropsychologische Maßstäbe nutzt. Seine Vorteile sind die im Vergleich zu vielen anderen Testungen nur kurze Zeit, die benötigt wird, um den Test durchzuführen, sowie seine hohe Verlässlichkeit. Man braucht in etwa 40 Minuten pro Patient und für gesunde Probanden meist sogar kürzer (58, 59).

Der CERAD ist in verschiedene Untertests gegliedert:

*Verbale Flüssigkeit* – Dieser Test zeigt Einschränkungen in der Wortproduktion, im semantischen Gedächtnis, der kognitiven Flexibilität und der Sprache.

Die Probanden werden aufgefordert, eine Minute lang so viele Tiere wie möglich aufzuzählen. Gewertet wird die Anzahl genannter verschiedener Tiere.

*Modifizierter Boston Naming Test (MBNT)* – Die Personen sollen 15 Objekte benennen, die als Strichzeichnungen dargestellt sind. Gezählt wird die Anzahl spontan richtig benannter Objekte.

Damit werden visuelle Wahrnehmung, das Benennen und die Wortfindung erfasst. Die maximale Punktzahl liegt bei 15.

In der Originalversion des Boston Naming Tests müssen 60 Strichzeichnungen richtig benannt werden.

*MMSE (Mini-Mental State Examination)* – Das ist ein mit wenig Zeitaufwand durchführbarer Test, der zentrale kognitive Funktionen wie zeitliche und räumliche Orientierung, Merk- und Erinnerungsfähigkeit, Aufmerksamkeit, Sprache und Sprachverständnis, außerdem Lesen,

Schreiben, Zeichnen und Rechnen überprüft. Hier kann man maximal 30 Punkte erlangen. Die genauere Beschreibung des MMSE erfolgte bereits weiter oben im Text (Seite 9-11).

*Wortliste Gedächtnis* – Dieser Test prüft die Möglichkeit der Erinnerung an sieben neu erlernte Informationen.

Die Probanden lesen nacheinander 10 gedruckte Wörter laut vor und sollen diese anschließend aus dem Gedächtnis frei abrufen. In zwei weiteren Durchgängen werden die Wörter in anderer Reihenfolge erneut gezeigt und sollen jeweils aus dem Gedächtnis wieder frei reproduziert werden. Die maximal zu erreichende Punktzahl liegt bei 30.

*Konstruktive Praxis* – Die Testperson soll vier Zeichnungen von Figuren mit ansteigendem Schwierigkeitsgrad nachzeichnen (Kreis, Rhombus, zwei sich überschneidende Rechtecke, Würfel). Bei fehlerfreier Ausführung erhält sie 11 Punkte.

*Wortliste abrufen* – Die Probanden sollen die sieben in der Aufgabe „Wortliste Gedächtnis“ erlernten Wörter frei aus dem Gedächtnis benennen.

Hiermit testet man das verbale Gedächtnis und überprüft, ob die Probanden neu gelernte verbale Information über einen Zeitraum von einigen Minuten behalten können. Die Punktzahl entspricht maximal 10.

*Wortliste wiedererkennen* – Hier wird das Wiedererkennen der bereits bekannten 10 Wörter aus der Wortliste unter weiteren 10 unbekanntem Wörtern geprüft.

Diese Aufgabe ermöglicht es zu differenzieren, ob bei der Gedächtnisstörung primär ein Abruf- oder ein Speicherdefizit vorliegt. Die maximal erreichbare Punktzahl ist 10.

*Konstruktive Praxis abrufen* – Hier werden die Probanden gebeten, die zuvor abgezeichneten Figuren jetzt aus dem Gedächtnis noch einmal zu zeichnen. Damit wird das Gedächtnis der nonverbalen Modalität untersucht. Hier kann man maximal 14 Punkte erlangen.

## 1.3 Arbeitsgedächtnis

Wie oben beschrieben (Seite 7), beginnt die Symptomatik der LKS meist mit Defiziten im Arbeitsgedächtnis.

### 1.3.1 Definition

Das Arbeitsgedächtnis gilt als grundlegende Komponente für höhere kognitive Prozesse wie Entscheidungsfindung, Argumentation, Problemlösung oder Lernen (60, 61). Es steht im Zentrum der bewussten Informationsverarbeitung und ist durch eine außerordentlich begrenzte Kapazität von nur 5 - 9 Informationseinheiten (Chunks) und schnellem Verfall von aktivem Inhalt gekennzeichnet. Die Informationen sind zeitlich geordnet und Vergessen erfolgt durch Überschreiben; durch häufigeres Wiederholen kann dies vermieden werden. Zur längerfristigen Speicherung müssen die Informationen jedoch in das Langzeitgedächtnis überführt werden. Das Arbeitsgedächtnis ist für vorübergehende Speicherung und Veränderungen im Zusammenhang mit der Lösung komplexer Aufgaben zuständig. Außerdem wird es genutzt, um die uns unmittelbar umgebende Umwelt zu verstehen und eine mentale Repräsentation eben dieser herzustellen. Es wirkt unterstützend beim Problemlösen und beim Erwerb neuen Wissens. Zusätzlich hilft es bei der Formulierung und Abwägung aktueller Ziele.

Das früher übliche Modell des Kurzzeitgedächtnisses wurde in den letzten 25 Jahren durch das 1974 entworfene Modell Arbeitsgedächtnis von Baddeley und Hitch abgelöst, das im Jahr 2000 von eben diesen (62) zu folgendem System überarbeitet worden ist:

Die *zentrale Exekutive* verwaltet die unten stehenden Speichermodule und verknüpft Informationen aus diesen Systemen mit dem Langzeitgedächtnis:

Der *räumlich-visuelle Notizblock* dient zur kurzfristigen Speicherung von visuellen und räumlichen Eindrücken.

Die *phonologische Schleife* speichert verbale Informationen, welche durch ein inneres Wiederholen relativ lange verfügbar bleiben können.

Der *episodische Puffer* stellt ein begrenztes multimodales Speichersystem dar, das sowohl visuelle als auch räumliche Informationen als „Episoden“ speichern kann.

Dieses System ist vermutlich maßgeblicher Faktor z.B. für den sofortigen Abruf von Zahlenfolgen und ist bei Patienten mit Störungen im Kurzzeit-Gedächtnis defekt (63).

### **1.3.2 Aktivierungsareale des Arbeitsgedächtnisses**

Durch neuere Untersuchungstechniken wie fMRT oder PET ist es derzeit immer besser möglich, die Funktionen des Gehirns auf verschiedene Areale zu lokalisieren.

Die Aktivierungsareale bei Arbeitsgedächtnisaufgaben variieren sehr stark, da sie von der Art der Aufgabe abhängig sind. Unter anderem gibt es Aufgaben, die auf das visuelle oder verbale Arbeitsgedächtnis, das räumliche oder das numerische abzielen.

Typischerweise ist das Arbeitsgedächtnis mit erhöhter Aktivität im präfrontalen Cortex verknüpft, vor allem im Brodman Areal 44 linksseitig für verbale und numerische Reize und im rechtsseitigen Brodman Areal 44 für räumliche Aufgaben. Verbale und räumliche Aufgaben zeigen ebenfalls Aktivitäten im Brodman Areal 6, das sich auch im präfrontalen Cortex befindet. Im präfrontalen Cortex scheinen die Brodman Areale 9 und 46 nur für bestimmte Arten des Arbeitsgedächtnisses zuständig zu sein wie zum Beispiel für Aufgaben, die die Manipulation von Inhalten des Arbeitsgedächtnisses, aber von keinem anderen Bereich erfordern (64). Dem Broca Areal (Gyrus frontalis inferior links) wurden in einer anderen Studie zwei Funktionen zugeschrieben. Diese Studie stellte fest, dass die dorsale Broca-Region bei Prozessen anspricht, während das ventrale Broca-Areal auf lexikalischer Ebene reagiert (65).

Andere, insbesondere für visuelle Arbeitsgedächtnis-Aufgaben, wie sie auch in dieser Studie verwendet wurden, typische Areale liegen parietal, vor allem im BA 7 und 40, parahippocampal, im superioren, mittleren und inferioren Gyrus frontalis, im anterioren und posterioren Gyrus cinguli, im Gyrus fusiforme sowie in den Basalganglien (61).

## **1.4 Funktionelle MRT**

Die Magnetresonanztomographie ist ein bildgebendes diagnostisches Verfahren, das auf einem starken Magnetfeld und hochfrequenten Radiowellen beruht. Die Bildgebung basiert dabei auf den magnetischen Eigenschaften des einfach positiv geladenen Kerns des Wasserstoffatoms  $H^+$ , da der menschliche Körper einen hohen Wasseranteil besitzt. Diese werden unter der Wirkung eines äußeren Magnetfeldes im Körper in einer geeigneten Weise im Magnetfeld ausgerichtet, um sie dann mittels hochfrequenter Radiowellen in Resonanz zu bringen. Im Moment des Ausschaltens der Radiowellen kehren die Atome wieder in die stabile Ausgangslage zurück und geben dabei einen Teil der elektromagnetischen Energie ab, die sie vorher aufgenommen haben. Diese Energie kann mit einer Empfangsspule gemessen und durch hochsensible Technik auf ihren Ursprungsort zurückgeführt werden.

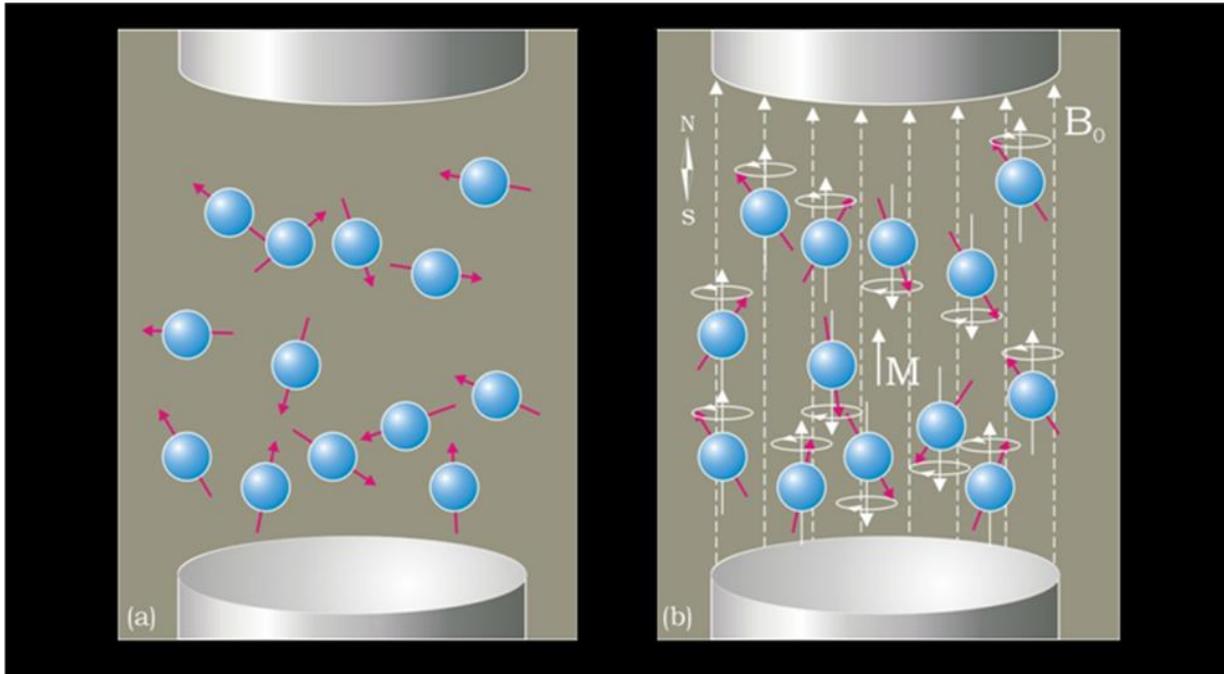
### 1.4.1 Physikalische Grundlagen der MRT

Pauling und Coryell entdeckten 1936 die magnetischen Eigenschaften von Hämoglobin (66). 1990 bemerkten Forscher bei Versuchen mit Ratten und Mäusen, dass genau diese Eigenschaften genutzt werden können, um Gehirnaktivitäten ohne die Hilfe von Kontrastmitteln messen zu können, sondern nur über die Unterschiede in der Sauerstoffkonzentration (67, 68). Später gelang es diesen Forschern auch, diese Methode auf Studien mit Menschen zu übertragen (69).

Die MRT ist ein nicht-invasives Verfahren, das eine sehr hohe räumliche Auflösung bei der Erfassung und Darstellung zerebraler Aktivität bietet, ohne dabei radioaktives Kontrastmittel oder Strahlung einsetzen zu müssen. Ihre Grenzen sind allerdings bei Menschen mit Implantaten aus verschiedenen Metallen, Herzschrittmachern, metallenen Gefäßclips oder anderen magnetischer Substanzen im Körper erreicht, da diese Patienten von der Untersuchung ausgeschlossen werden müssen. So ist auch bei Patienten mit Klaustrophobie auf Grund des engen Innenraumes des Geräts eine Untersuchung meist nicht möglich (70).

### 1.4.2 Signalentstehung

Die Protonen der Wasserstoffatome drehen sich ständig um die eigene Achse, was als Spin bezeichnet wird und wodurch auch deren elektrische Ladung bewegt wird. Somit entsteht elektrischer Strom, der ein Magnetfeld induziert. Das Proton kann daher als kleiner Stabmagnet angesehen werden (**Abbildung 6a**). Setzt man diese Protonen einem externen Magnetfeld aus, richten sich die Protonen entweder parallel oder antiparallel zu diesem aus (**Abbildung 6b**). Da die parallele Ausrichtung energetisch günstiger ist, sind geringfügig mehr Protonen so ausgerichtet. Zusätzlich präzedieren die Protonen entlang der Feldlinien des Magnetfeldes, das bedeutet, dass sie sich nach diesem Magnetfeld ausrichten und sich die Rotationsachse des Kerns um die Richtung des angelegten Magnetfelds dreht (**Abbildung 7**). Immer dann, wenn der Kern aus seiner Ruhelage gebracht wird, tritt diese Präzessionsbewegung auf. Sobald das äußere Feld jedoch wegfällt, geht der Kern in seine ursprüngliche Lage zurück.



**Abbildung 6:**

**a) Kernspins ohne äußeres Magnetfeld: Die unausgerichteten Dipole neutralisieren sich.**

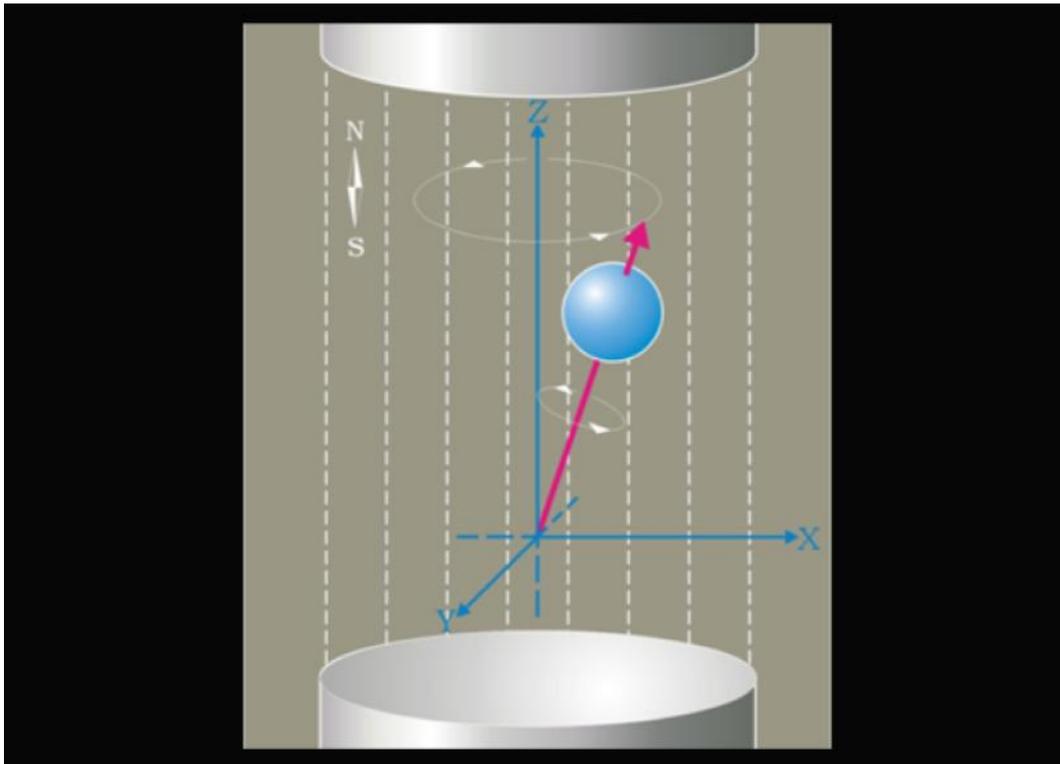
**b) Kernspins unter dem Einfluss eines äußeren Magnetfelds: Die Dipole richten sich parallel oder antiparallel aus. Da die parallelen überwiegen, bewirkt dies eine Nettomagnetisierung  $M$  (aus (71))**

Die Präzessionsfrequenz lässt sich mit der Larmor-Gleichung

$$\omega_0 = \gamma B_0$$

berechnen und nimmt mit der Stärke des Magnetfeldes zu. Dabei entspricht  $\omega_0$  der Präzessionsfrequenz in Hertz,  $\gamma$  dem gyromagnetischen Verhältnis und  $B_0$  der Magnetfeldstärke in Tesla.

Da sich die Kräfte der parallelen und antiparallelen Protonen aufheben und mehr parallele Protonen auf dem niedrigeren Energieniveau existieren, addieren sich diese in Richtung des externen Magnetfelds auf. So entsteht im Patienten während der Kernspintomographie ein Magnetfeld, das longitudinal zu dem externen Magnetfeld des Tomographen verläuft und so nicht direkt messbar ist.



**Abbildung 7: Darstellung der Präzessionsbewegung entlang des Magnetfeldes (aus (71))**

Durch Einstrahlung eines Hochfrequenz-Impulses (HF-Impuls), welcher der Präzessionsfrequenz entspricht, werden zum einen Protonen in ein höheres Energieniveau überführt, wodurch die Longitudinalmagnetisierung vermindert wird. Zum anderen addieren sich jetzt die Magnetvektoren quer zum externen Magnetfeld, die sich bislang neutralisiert haben, und es kommt zu einer Transversalmagnetisierung.

Dieses oszillierende Magnetfeld induziert in der Empfängerspule eine sich ändernde elektrische Spannung - das MRT-Signal.

Wenn der HF-Impuls beendet ist, kehrt das System in seinen Gleichgewichtszustand zurück. Dieser Prozess der Relaxation hat zwei wesentliche Komponenten: die Längsmagnetisierung baut sich wieder auf (longitudinale oder  $T_1$ -Relaxation) und die Quermagnetisierung zerfällt (transversale oder  $T_2$ -Relaxation).

Die longitudinale Relaxation ist gekennzeichnet durch die von der Art des Gewebes abhängige Zeitkonstante  $T_1$ , die angibt, wie schnell die Spins ihre absorbierte Energie wieder abgeben. Um  $T_1$ -gewichtete Bilder mit starken Kontrasten zu erhalten, wählt man im Vergleich zu  $T_2$ -Sequenzen kurze TR (Time of repetition)- und TE (Time of echo)-Werte.

Die transversale Relaxation entsteht durch den von Spin-Spin-Wechselwirkungen beeinflussten Verlust der Phasenkohärenz. Die transversale Relaxation wird mit der ebenfalls ge-

webespezifischen, idealen Zeitkonstante  $T_2$  angegeben. Durch unvermeidliche Magnetfeldinhomogenitäten zerfällt die Quermagnetisierung in der Praxis jedoch schneller. Es wirkt die effektive Zeitkonstante  $T_2^*$ . Da diese technisch bedingten Inhomogenitäten des Magnetfelds konstant sind, können sie durch Spin-Echo-Sequenzen (72) korrigiert werden, bei denen die Protonen-Dipole durch eine erneute Drehung um  $180^\circ$  rephasiert werden. Es resultiert das Spin-Echo, das als MRT-Signal gemessen wird.

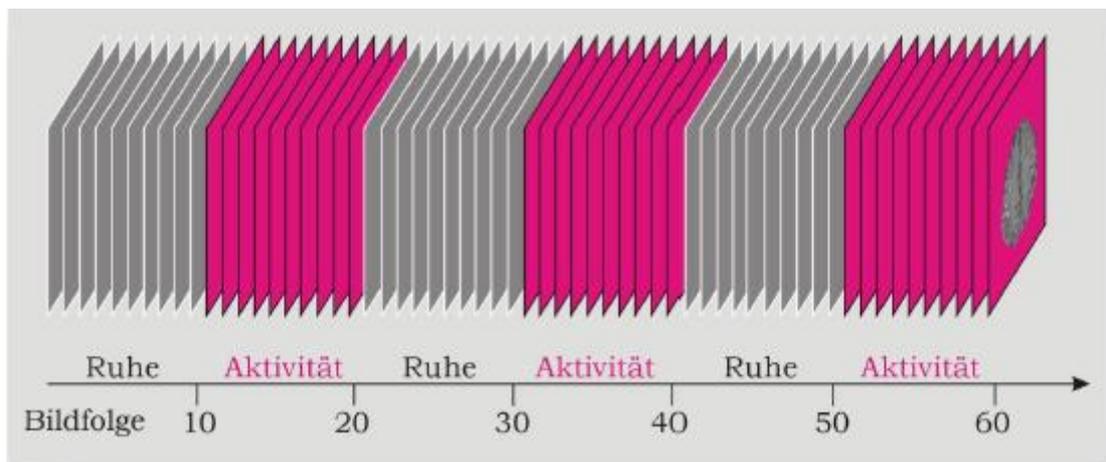
### 1.4.3 Funktionelle MRT

Die funktionelle Magnetresonanztomographie ist eine Weiterentwicklung der klassischen MRT. Sie stellt eine Möglichkeit dar, funktionelle Zusammenhänge biologischer Strukturen wie die Stoffwechselaktivität von Hirnarealen darzustellen. Hierbei macht man sich die unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von oxygeniertem und desoxygeniertem Blut zu nutze. Dieses als BOLD (**B**lood **O**xxygenation **L**evel **D**ependent) - Effekt bekannte Phänomen wurde 1990 von *Ogawa et al* (69, 73) beschrieben.

Die unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von oxygeniertem und desoxygeniertem Blut sind durch das an Hämoglobin gebundene Eisen zu erklären. Für den Sauerstofftransport wird das Hämoglobin oxygeniert, wodurch Oxyhämoglobin entsteht, ein Molekül, in welchem die magnetischen Eigenschaften des Eisens weitgehend maskiert sind, weshalb es diamagnetisch ist. Durch neuronale Aktivität wird der Energiebedarf erhöht, was zu einer Steigerung des Glukosemetabolismus' führt, damit zu einer Zunahme des Sauerstoffverbrauchs und zu einer Steigerung der Oxyhämoglobinkonzentration. Es steigt der regionale cerebrale Blutfluss (CBF). Auf  $T_2^*$ -gewichteten Bildern ist aufgrund dieses Oxyhämoglobinanstiegs auch ein Signalintensitätsanstieg von Ruhe zu Aktivität in dem aktivierten Areal messbar. Im Gegensatz dazu steht das Desoxyhämoglobin, dessen Eisenatome ihre volle magnetische Eigenschaft besitzen und somit paramagnetisch sind. Das paramagnetische Desoxyhämoglobin verursacht in seinem unmittelbaren Umfeld Magnetfeldinhomogenitäten und induziert in der Umgebung der Gefäße einen lokalen Magnetfeldgradienten. Die  $T_2^*$ -Relaxationszeit sinkt und der Grauwert im  $T_2^*$ -gewichteten EPI-Bild verringert sich. Umgekehrt erhöht ein Abfall von desoxygeniertem Hämoglobin das Bildsignal. Auf diese Weise können Änderungen der Sauerstoffsättigung, die nur indirekt mit neuronaler Aktivität assoziiert sind, im  $T_2^*$ -gewichteten MRT-Signal gemessen werden.

Für das klassische fMRT-Experiment werden zwei Varianten häufig angewendet:

Die erste Variante ist das Block-Design, was bedeutet, dass in wiederholten, festen Zeitabschnitten des Experiments je eine Serie von Stimulationen der gleichen Bedingung dargeboten wird (74). In dieser Arbeit sind diese beispielsweise Ruhezustand und Arbeitsgedächtnisaufgabe (**Abbildung 8**).



**Abbildung 8: Paradigma - Wechsel zwischen Ruhe und Arbeitsgedächtnisaufgaben**

Bei der zweiten Variante, dem ereigniskorrelierten Design, wird die hämodynamische Antwort auf jeden Stimulus gemessen. In beiden Fällen jedoch muss das Design eine weitere Aufgabe oder einen Ruhezustand beinhalten, da die Ergebnisse immer durch den Vergleich zweier unterschiedlicher kognitiver Zustände entstehen (75).

Die Signalunterschiede von grauer Substanz zwischen zwei Bedingungen sind mit  $ca. 1,9 \pm 0,7 \%$  sehr klein. Aufnahmen zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten, d.h. im Ruhezustand und im stimulierten Zustand, können durch statistische Testverfahren miteinander verglichen und die Unterschiede (=stimulierte Areale) räumlich zugeordnet und dargestellt werden.

## **2 Fragestellung**

Bei klinischer Symptomatik einer leichten kognitiven Störung ist von einer Beeinträchtigung des Arbeitsgedächtnisses bei betroffenen Personen auszugehen. Es wird die Hypothese getestet, ob sich das neurofunktionelle Korrelat dieser Veränderungen auf Verhaltensebene bildgebend mittels der funktionellen Magnetresonanztomographie darstellen lässt.

Es werden die kortikalen Aktivierungen von Patienten mit einer leichten kognitiven Störung und von gesunden älteren Probanden im Rahmen einer Arbeitsgedächtnisaufgabe untersucht. Über einen anschließenden Gruppenvergleich werden Aussagen über Veränderungen auf neuronaler Ebene im Rahmen der Erkrankung getroffen.

Da der Prozess des Alterns mit dem möglichen Übergang in eine Demenz ein Kontinuum darstellt, soll des Weiteren geklärt werden, ob die dargestellten Aktivierungsveränderungen bereits im Rahmen des normalen Alterungsprozesses auftreten.

Dazu wird zusätzlich eine junge Kontrollgruppe untersucht und es werden die Aktivierungen mit der Gruppe der älteren gesunden Probanden verglichen.

Ergänzend wird untersucht, inwieweit die regionalen Aktivierungsunterschiede der verschiedenen Gruppen lediglich auf einen alters- oder krankheitsbedingten Hirnvolumenverlust in den aktivierten Arealen zurückzuführen sind und nicht auf einen tatsächlich bestehenden kognitiven Verfall.

### **3 Material und Methoden**

### 3.1 Patienten und Probanden

Insgesamt waren an der Studie 21 Personen beteiligt, davon 7 LKS-Patienten und 14 gesunde Kontrollpersonen, die wiederum in 7 alte und 7 junge Probanden aufgeteilt waren. Als „alt“ galten Probanden, die bis einschließlich 1940 geboren waren. Die LKS-Patienten wurden aus einer auf AD spezialisierten Klinik, dem Alzheimer Memorial Center der Ludwig-Maximilians-Universität München, Deutschland, zusammengestellt. Zur Diagnosestellung wurden die Kriterien von *Petersen et al* angewandt (38, 76).

Die gesunden Freiwilligen für diese Studie wurden im Seniorenprogramm der Volkshochschule München sowie im Bekannten- und Verwandtenkreis von Patienten oder anderen an dieser Studie beteiligten Personen angeworben. Der CERAD wurde mit jedem Teilnehmer der Studie durchgeführt. Ebenso fand ein ausführliches Gespräch statt, um sich über den Stand ihres Gedächtnisses ein Bild zu machen, damit sichergestellt werden konnte, dass sie nicht ihrerseits an einer Beeinträchtigung des Gedächtnisses litten.

Wurde eine Depression bei einem Probanden der Kontrollgruppe vermutet, wurde der Hamilton Test durchgeführt. Erreichte einer der gesunden Teilnehmer eine Punktzahl von 9 oder mehr, wurde er wegen einer möglichen Depression von der Studie ausgeschlossen. Dies war notwendig, da eine gewisse Überlappung zwischen den Symptomen für Demenz und Depression besteht. Wurde bei LKS-Patienten eine Depression festgestellt, wurden diese ebenso von der Studie ausgeschlossen.

Ausschlusskriterien bei allen Gruppen waren Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung wie beispielsweise frische metallische Implantate oder Herzschrittmacher.

Die Sehfähigkeit wurde bei allen Teilnehmern überprüft und bei Brillenträgern mit MRT-kompatiblen Linsen korrigiert.

Allen Teilnehmern wurde der Test vor der Untersuchung erklärt. Zu diesem Zweck war jedem ein standardisiertes Informationsblatt ausgeteilt worden, das die Zielsetzung und den Ablauf der Studie erklärte. Alle Teilnehmer haben eine Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie unterschrieben. Die Studie wurde von der Ethik-Kommission der Ludwig-Maximilians-Universität bewilligt.

## 3.2 Paradigma

Zunächst wurden die Durchführung und der Ablauf der Untersuchung mit den Probanden und Patienten genau durchgesprochen und mittels Beispielen am Computer demonstriert.

Während der Untersuchung im MRT-Gerät wurde als erstes ein rotes Kreuz eingeblendet, um als Basis die Ruhebedingung zu erreichen. Dann war erneut die Anleitung der Aufgabe zu sehen, um sicherzustellen, dass die Personen wussten, welche Aufgabe die nächste sein würde. Zur face-matching Aufgabe wurde den Versuchspersonen auf der Leinwand mittels eines Beamers ein schwarz-weiß gehaltenes Gesicht in einem Quadrat präsentiert, das innerhalb dieses Quadrats immer dieselbe Position einnahm. Nach einer Pause wurden dann zwei unterschiedliche Gesichter auf einmal eingeblendet (**Abbildung 9**). Es musste jeweils die Antworttaste (**Abbildung 10**) auf der Seite gedrückt werden, auf der dasjenige Gesicht zu sehen war, welches zuvor einzeln eingeblendet worden war. Zur Kontrolle sollte die Taste immer dann gedrückt werden, wenn die Bilder auf dem Bildschirm erschienen.

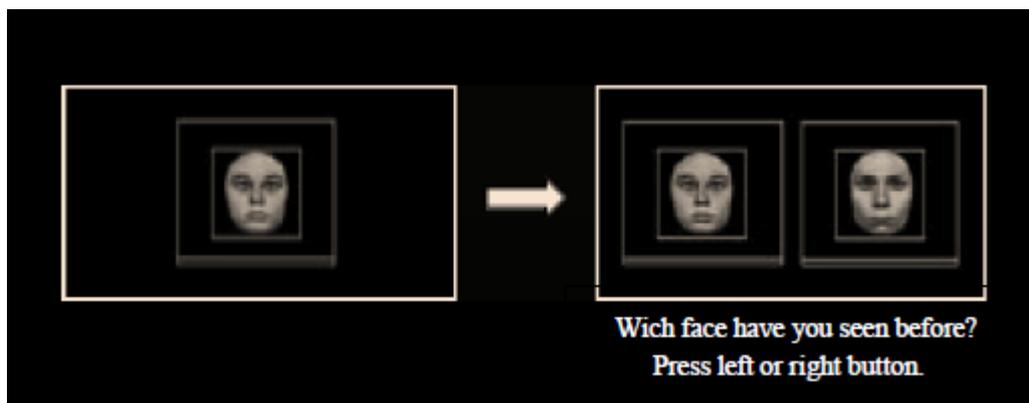


Abbildung 9: Darstellung des Paradigmas



Abbildung 10: Antwort-Tasten

### 3.3 Testdurchführung

Die Versuchspersonen wurden in einem 1,5 Tesla Siemens Magnetom (Vision, Siemens, Erlangen, Deutschland) untersucht. Über einen Spiegel, der an einer handelsüblichen Kopfspule befestigt war, sahen die Versuchspersonen eine 1,5 x 1,5 m große Leinwand, auf welche die Stimuli mittels eines Beamers projiziert wurden. Ein mit VAPP (Visual and Auditory Presentation Package (77)) Software ausgestatteter Computer war an den Beamer angeschlossen, um für psychologische Studien visuelle Bilder abzubilden (**Abbildung 11**).



**Abbildung 11: Versuchsaufbau**

Um die Untersuchung für Patienten und Probanden so angenehm wie möglich zu gestalten und damit auch die Bewegungsartefakte zu minimieren, wurde der Kopf bequem gelagert und gepolstert und unter die Knie eine Schaumstoffrolle positioniert, um die Wirbelsäule zu entlasten. Um kleinere Kopfbewegungen zu minimieren, wurde der Kopf mit Schaumgummikissen fixiert.

Jeder Stimulus (Gesicht) wurde für 3s mit einer Pause von 1s gezeigt. Für das folgende Entscheidungsbild hatten Patienten und Probanden 2,5s Zeit, gefolgt von 1,6s Pause. Pro Aufgabenblock wurde diese Abfolge viermal durchgeführt, was zu 8 Stimuli pro Block führte. Jeder Block dauerte somit 32,4 s. Vor jedem Block wurde für 7,2 s eine Anleitung auf den Bildschirm projiziert. Sieben Blöcke ergaben einen Durchgang, wobei zwischen Aktivierung und Kontrolle abgewechselt wurde. Die Kontrollen wurden mit denselben oben genannten Zeiten durchgeführt. Jeweils zu Beginn und am Ende jeden Durchgangs wurde ein zentriertes rotes Kreuz für 14,4 s gezeigt. Jeder Durchgang beinhaltete also insgesamt 65 Bildschirminhalte. Das Experiment begann immer mit der Kontrolle. Die Gesamtdauer des Paradigmas inklusive der Instruktionen und des roten Kreuzes betrug also 3,78 Minuten, inklusive 5,1 Minuten.

### **3.4 Datengewinnung**

Zuerst wurden strukturelle Bilder mit einer sagittalen T1 gewichteten MPRAGE (3D Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo) Sequenz (Time of Repetition [TR] = 620 ms, Time of Echo [TE] = 60 ms, flip angle  $\alpha = 90$  deg, Time of Inversion [TI] = 12 ms, Voxelgröße = 0.9375 x 0.9375 x 5mm, Field of View [FOV] = 240 mm, Matrix = 224 x 256, rectangular field of view = 7/8, effective thickness = 1.25mm ) angefertigt.

Für die funktionellen Bilder wurde eine T2-gewichtete BOLD-sensitive EPI-Sequenz (Time of Repetition [TR] = 3,6 s, Time of Echo [TE] = 60 ms, flip angle  $\alpha = 90$ , Voxelgröße = 3.75 x 3.75 mm) verwendet. Dabei wurden Gruppen aus 28 4mm-dicken axialen Bildern angefertigt, die parallel zur Verbindungslinie von Commissura anterior und posterior lagen. Die Lücke zwischen diesen Bildern betrug 1mm. Jeder einzelne Durchgang, bei dem funktionelle Bilder erworben wurden, dauerte 5,1 Minuten.

### **3.5 Datenanalyse**

Die Auswertung der Daten erfolgte mit dem Brainvoyager Version QX 1.7 Software Paket mit folgenden Analyseschritten:

#### **3.5.1 Vorverarbeitung der Daten (Preprocessing)**

##### **3.5.1.1 Slice time correction**

Die Datensätze der verschiedenen Schichten des Gehirns werden bei einer fMRT-Untersuchung nicht exakt zum selben Zeitpunkt erworben. Es entsteht daher eine minimale Zeitdifferenz, die Einfluss auf die Auswertung nehmen könnte. Von Nutzen ist deswegen die sogenannte temporal interpolation, die dazu dient, die zeitliche Verschiebung der Signalamplituden auszugleichen.

##### **3.5.1.2 Bewegungskorrektur (3D motion correction)**

Obwohl Patienten und Probanden angehalten sind, ruhig zu liegen, und außerdem eine Vorrichtung angebracht ist, um den Kopf in einer Position zu fixieren, ist es unvermeidlich, dass kleine Bewegungen auftreten. Bereits im Bereich von wenigen Millimetern ruft dies eine zu-

sätzliche Streuung in den fMRT-Daten hervor. Daher ist die Korrektur von kleinen Bewegungsartefakten notwendig. Dies geschieht mit Hilfe eines zufällig ausgewählten Referenzbildes aus einer Messung, an welches im Folgenden die übrigen Bilder angeglichen werden.

### **3.5.1.3 Spatial smoothing**

Das gemessene Signal wird aus verschiedenen Komponenten zusammengesetzt. Dabei können nur wenige Prozent auf die Gehirnaktivierung zurückgeführt werden. Der Rest setzt sich aus nicht aktivitätsbedingten Veränderungen wie Atemexkursionen oder Herzschlag sowie durch laute Geräusche durch den Scanner selbst zusammen, welche leicht vorherrschen können.

Spatial smoothing der Daten verbessert das Verhältnis des Signals zum Hintergrundrauschen. Dazu werden alle Voxel im Abstand von 8 mm zueinander unter Berücksichtigung einer Gaußschen Verteilungskurve geglättet.

Ein Nachteil des spatial smoothing besteht darin, dass die räumliche Auflösung des Signals relativ zu der Originalmessung vermindert ist.

Ein weiterer Effekt des smoothing ist, dass die anatomischen Verschiedenheiten zwischen den Probanden bzw. Patienten verringert werden.

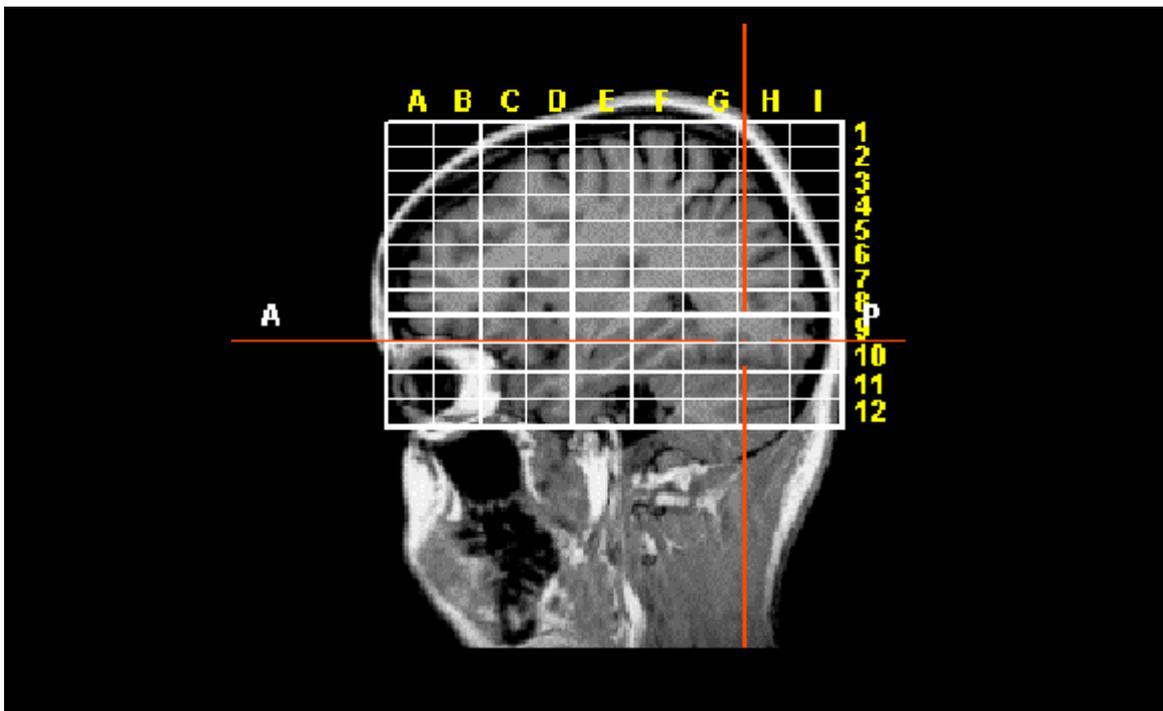
### **3.5.1.4 Hochpass und Niedrigpass Filter (High and low pass filtering)**

Durch zeitliche Filter können Komponenten des Hintergrundrauschens, deren Signal eine bestimmte Frequenz hat, entfernt werden. Z.B. haben die Signale, die durch atem- oder pulsabhängige Veränderungen in der Blutzusammensetzung entstehen, eine charakteristische Frequenz. Durch die Wahl eines geeigneten Grenzwertes (sog. Cut - off – Periode) kann der Einfluss solcher Störquellen minimiert und so das Verhältnis von Signal zu Hintergrundrauschen weiter verbessert werden.

## **3.5.2 Normalisierung**

Um es möglich zu machen, verschiedene Gehirne oder auch unterschiedliche Messungen eines Gehirns zu vergleichen, müssen die Gehirne in einer Achse ausgerichtet werden, da es theoretisch möglich ist, dass die Gehirne in jeglicher Orientierung im Raum stehen. Für diese Achse wird als vorderer Punkt die Commissura anterior und als zweiter Punkt die Commissura posterior ausgewählt, da diese in jedem Gehirn gut aufzufinden sind.

Der nächste Schritt dient dazu, das Gehirn nicht nur in derselben Orientierung auszurichten, sondern zusätzlich dazu, jedes Gehirn in dieselbe Größe zu „pressen“. Somit kann man später die Aktivierungen unterschiedlich großer Gehirne verschiedener Menschen vergleichen. Dafür bestimmt man die äußersten Punkte des Gehirns eines jeden Probanden. Anschließend können die Bilder in das Talairach-Koordinatensystem übertragen werden (**Abbildung 12**).



**Abbildung 12:** Übertragung in das Talairach-Koordinatensystem

### **3.5.3 Koregistrierung und Aligement**

Hierbei werden die Bilder der anatomischen und der funktionellen Sequenzen überlagert und soweit angepasst, dass diese genau übereinstimmen. Zugrunde liegen die Bilder der MPRAGE, auf die die EPI-Sequenzen überlagert werden. Zunächst erfolgt entsprechend der bereits vorhandenen Positions-Dateien über den Computer eine Grobeinstellung, die dann visuell überprüft und manuell angepasst wird, wodurch die Feineinstellung entsteht (**Abbildung 13**).

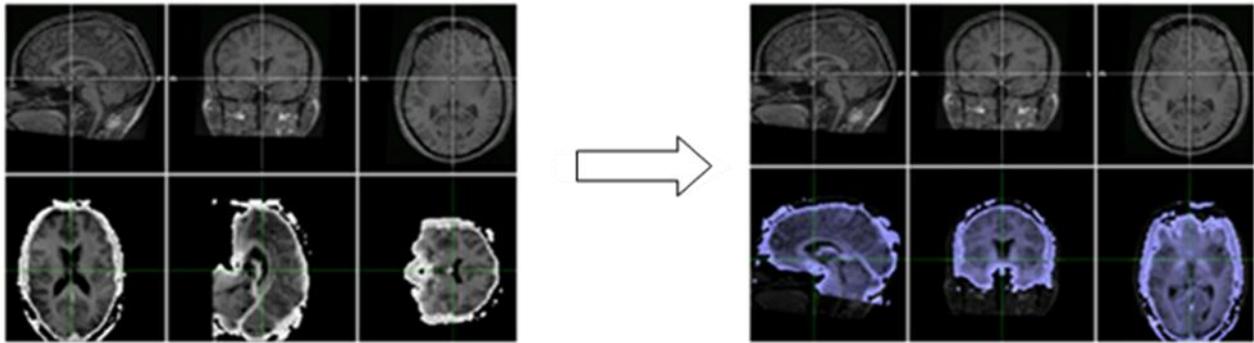


Abbildung 13: Alignment

### 3.5.4 Statistische Analyse

Das Ziel einer fMRT-Studie ist es, aus einem starken Hintergrundrauschen ein nur schwaches Signal herauszufiltern, so dass sorgfältige statistische Analysen notwendig werden. Diese sollen erreichen festzulegen, ob jedes Voxel mit der Nullhypothese übereinstimmt. Die Experimente sind so ausgelegt, dass sie zwischen zwei möglichen Hypothesen unterscheiden: der Forschungshypothese ( $H_1$ ) und der Nullhypothese ( $H_0$ ), das heißt, der Hypothese, die man belegen möchte.

Wenn die statistischen Ergebnisse aller Voxel des Gehirns kombiniert werden, erhält man eine statistische Karte von Hirnaktivierungen, die entsprechend der Irrtumswahrscheinlichkeit farbkodiert sind.

Die in der vorliegenden Arbeit verwendeten statistischen Methoden des „general linear model“ (GLM) können als „Gold-Standard“ der fMRT-Statistik angesehen werden. Der Begriff Lineares-Modell bezieht sich hierbei nicht auf räumliche Strukturen oder lineare Aspekte in den Signalfrequenzen, sondern vielmehr darauf, dass es sich bei fMRT-Datensätzen um vierdimensionale Datensätze handelt, nämlich einer räumlichen und zeitlichen Dimension, bei denen die Zeitdimension einer linearen Gleichung folgt. GLM-Analysen eignen sich vor allem für die Untersuchung von Paradigmen, bei denen es nur zwei unterschiedliche Zustände gibt, analog zu einem „Student’s two-sample t-test“ (78, 79).

Das Modell setzt voraus, dass die Daten eine lineare Kombination aus verschiedenen Faktoren plus Hintergrundrauschen sind.

Die Gleichung dazu lautet

$$y = a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + \dots + a_nx_n + \varepsilon$$

Dabei sind  $y$  die erhobenen Daten (abhängige Kriteriumsvariable),  $x$  sind die Modellfaktoren (unabhängige Regressoren),  $a$  entspricht der Wichtung der Parameter (Design Matrix) und  $\varepsilon$  ist der Fehler (z.B. das Hintergrundrauschen).

Im GLM wird die Design Matrix basierend auf das Studiendesign erstellt und soll darstellen, wie sich die Modellfaktoren über die Zeit verändern.

Die Statistik wird immer für jedes Voxel einzeln bestimmt.

In der Einzelanalyse (single study) kann man für jeden einzelnen Probanden oder Patienten die Aktivierungen im Gehirn darstellen, die während der Messungen aufgetreten sind.

Da die Aktivierungen der Einzelanalysen häufig nicht signifikant sind, sollte in jedem Fall eine Gruppe aus mehreren Untersuchten bestehen.

In der Gruppenanalyse (multi study) zeigen sich dann statistisch signifikante Aktivierungscluster. Es ist möglich, die Aktivierungen der unterschiedlichen Gruppen einzeln oder als Vergleich von zwei Gruppen (z. B. Alt versus Jung oder Jung versus LKS) darzustellen. Dabei ist wichtig, mit der False Discovery Rate (FDR) (61) die Signifikanz einzustellen, die in der vorliegenden Arbeit mit 0,05 gewählt wurde.

Mit der Darstellung der Aktivierungen können jetzt die Regions of Interest (ROI) definiert und mit Hilfe des Talairach und Tournoux Atlas' anhand der Koordinaten die Hirnregionen und Brodman Areale bestimmt werden.

### **3.5.5 Volumetrie**

Die Volumetrie wird mit Routinen basierend auf SPM2 erstellt.

Auf dem Boden von MPRAGE-Daten wird halbautomatisch mit Hilfe von IBASPM (Individual Brain Atlas using Statistical Parametric Mapping Software) eine anatomische Unterteilung des Gehirns angefertigt. IBASPM ist eine spezielle Toolbox aus dem statistical parametric mapping package (SPM 5, J. Ashburner and K. J. Friston, Wellcome Department of Imaging Neuroscience, UCL, London, GB).

Über ein standardisiertes Vorgehen, welches mehrere im Anschluss dargestellte Schritte umfasst, kann diese Software bedient werden.

Mit der *Segmentierung* wird das MR-Bild in weiße Substanz, graue Substanz und Liquor unterteilt.

Bei der *Normalisierung* wird das MR-Bild gemäß einem Set aus nicht-linearen Basisfunktionen des MNI (Montreal Neurological Institute) genormt, um die räumliche Transfor-

mationsmatrix zu bekommen. Dadurch erhält man ein standardisiertes Gehirn nach dem MNI-Atlas.

Die *automatische Kennzeichnung (Automatic labeling)* benennt jedes vereinheitlichte individuelle Voxel der grauen Substanz mit Hilfe des MNI Anatomie-Atlases und der in den vorhergehenden Schritten enthaltenen Transformationsmatrix.

Die daraus entstehenden volumetrischen Daten werden dann für weitere Analysen in eine Excel-Tabelle konvertiert (80).

Das Volumen der regions-of-interest (ROI) wurde in  $\text{cm}^3$  angegeben.

## **4 Ergebnisse**

## 4.1 Junge gesunde Probanden

Es wurden Messungen bei einer Gruppe von sieben jungen gesunden Probanden mit einem Durchschnittsalter von 28 Jahren durchgeführt, in der das Verhältnis von weiblich zu männlich 2 zu 5 betrug. Das Ergebnis im MMSE zeigte durchschnittlich einen Wert von 30. Diese Probanden reagierten nach 1,3s nach Zeigen der Bilder mit dem Knopfdruck und bewerteten zu 96% richtig, ob sie das linke oder rechte Bild zuvor gesehen hatten. Die Ergebnisse des MMSE für diese Gruppe sind in **Tabelle 1** zu sehen.

Proband	15	16	17	18	19	20	21	MW	SD
MMSE	n.d.	30	30	30	30	30	29	29,83333333	0,40824829

**Tabelle 1: Ergebnisse MMSE der jungen gesunden Probanden**

In der rechten Hemisphäre zeigte sich der Gyrus fusiforme (BA 37) am markantesten aktiviert. Im Gyrus frontalis inferior (BA 44) und medialis rechts (BA 46) waren deutliche Aktivierungen sichtbar. Im Gyrus temporalis superior rechts (BA 38) war ebenfalls ein kleines Aktivierungscluster erkennbar.

Linksseitig zeigte sich die größte Aktivierung im Gyrus fusiforme (BA 37). Zusätzlich waren Aktivierungen im Gyrus parahippocampi (BA 28) und im Gyrus frontalis medialis links (BA 46) zu sehen. In **Tabelle 2** und **Abbildung 14** sind diese dokumentiert.

Region	BA	Talairachkoordinaten			Voxelzahl	t-Wert
		x	y	z		
<i>Rechte Hemisphäre</i>						
Gyrus frontalis inferior	44	45	12	29	1993	3,71
Gyrus frontalis medialis	46	38	44	9	1027	3,61
Gyrus fusiforme	37	36	-55	-13	4614	3,87
Gyrus temporalis superior	38	31	0	-27	204	3,47
<i>Linke Hemisphäre</i>						
Gyrus fusiforme	37	-41	-52	-13	1538	3,65
Gyrus parahippocampi	28	-32	-4	-20	165	3,37
Gyrus frontalis medialis	46	-39	22	23	509	3,68

**Tabelle 2: Aktivierungen der jungen Probanden, FDR 0,05**

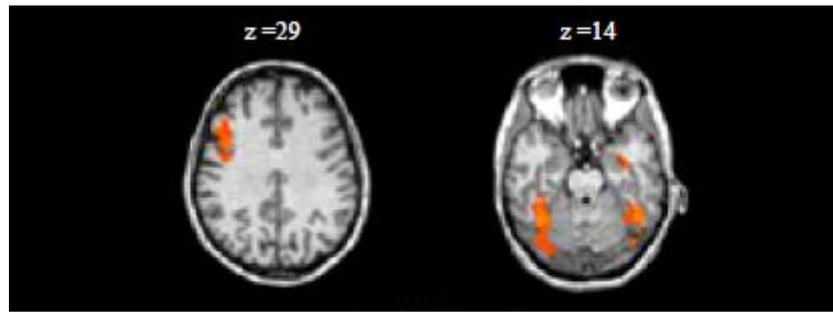


Abbildung 14: Aktivierungen der jungen Probanden

## 4.2 Alte gesunde Probanden

Es wurde eine Gruppe von älteren Probanden mit einem Durchschnittsalter von 71,4 Jahren untersucht, die keine Merkmale einer LKS aufwiesen. Diese Gruppe beinhaltete ebenfalls 7 Personen, von welchen 2 Frauen und 5 Männer waren. Im MMSE wies diese Gruppe im Mittel einen Wert von 29,2 auf. Die Reaktionszeit betrug 1,4 sec. und die Antworten waren zu 83% richtig. Die Ergebnisse des CERAD sind in **Tabelle 3** zusammengefasst.

Patient	MMSE	Wörter lernen	Wörter erinnern	Wiedererkennen	Wortflüssigkeit	Benennen	Abzeichnen
8	29	25	10	10	23	15	11
9	26	23	9	10	20	15	11
10	29	26	10	10	37	14	10
11	29	19	4	10	23	14	10
12	26	23	9	10	20	15	11
13	30	28	10	10	24	15	10
14	29	24	6	10	21	15	10
MW	28,29	24	8,29	10	24	14,71	10,43
SD	1,603567	2,82842712	2,36038738	0	5,94418483	0,48795	0,53452248

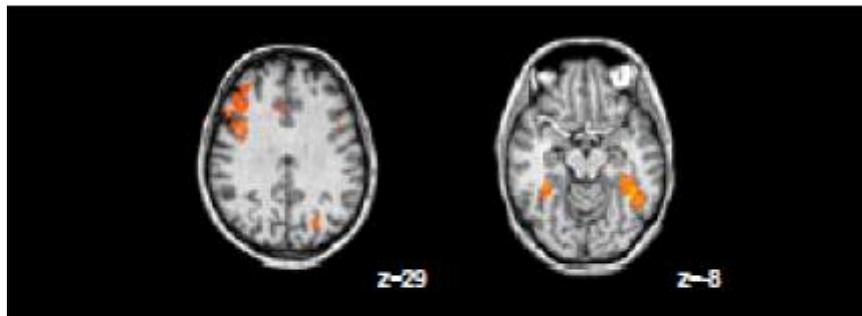
Tabelle 3: Ergebnisse CERAD der alten gesunden Probanden

Bei den alten Probanden stellten sich große Aktivierungscluster in der rechten Hemisphäre vor allem im Gyrus frontalis inferior (BA 44) dar. Ebenfalls bedeutsame Aktivierungen waren im Gyrus fusiforme rechts (BA 37) sichtbar. Kleinere Cluster fanden sich im Sulcus calcarinus rechts.

In der linken Hemisphäre konnte die bedeutendste Aktivierung im Gyrus fusiforme (BA 37) gesehen werden. Ebenfalls große Cluster waren im Gyrus frontalis inferior (BA 44) und im Gyrus temporalis medialis links (BA 39) sichtbar. Mit nur 61 Voxeln zeigte sich der Gyrus parahippocampi links (BA 35). Die Aktivierungen der alten Probanden sind in **Tabelle 4** und in **Abbildung 15** dargestellt.

Region	BA	Talairachkoordinaten			Voxelzahl	t-Wert
		x	y	z		
<i>Rechte Hemisphäre</i>						
Gyrus frontalis inferior	44	40	6	29	8377	3,65
Gyrus fusiforme	37	35	-46	-10	2560	3,32
Sulcus calcarinus		26	-3	-17	71	3,00
Gyrus fusiformis	37	35	-67	7	3640	3,31
<i>Linke Hemisphäre</i>						
Gyrus fusiforme	37	-39	-41	-12	5082	3,59
Gyrus parahippocampi	35	-28	-2	-25	61	2,93
Gyrus frontalis inferior	44	-43	6	32	3248	3,10
Gyrus temporalis medialis	39	-25	-71	19	1146	3,39

**Tabelle 4:** Aktivierungen der alten gesunden Probanden, FDR 0,05



**Abbildung 15:** Aktivierungen der alten gesunden Probanden

### 4.3 Patienten mit leichter kognitiver Störung

Die Patienten mit einer leichten kognitiven Störung erreichten einen durchschnittlichen Wert im MMSE von 27,2. Diese Gruppe bestand auch wieder aus sieben Personen, die sich in drei Frauen und vier Männer mit einem Altersdurchschnitt von 69,1 Jahren aufteilte. Somit war

das Alter in etwa an den Durchschnitt in der Gruppe der alten gesunden Personen angepasst und konnte gut verglichen werden.

Die Reaktionszeit betrug 1,6 s und von den gegebenen Antworten konnten nur 73% als richtig eingestuft werden.

Die Ergebnisse des CERAD-Tests dieser Patienten sind in **Tabelle 5** zusammengefasst.

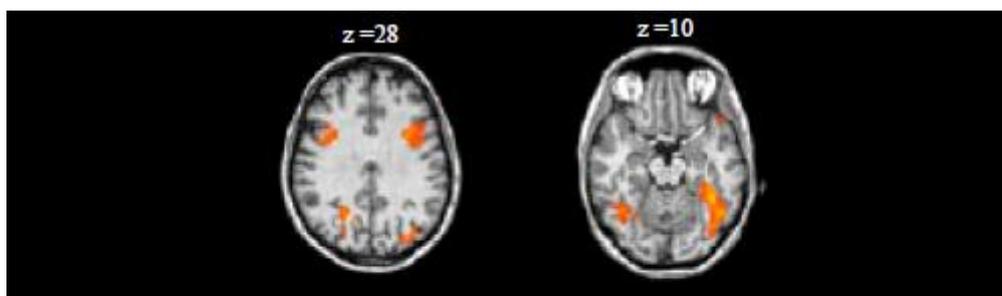
Patient	MMSE	Wörter Lernen	Wörter erinnern	Wiedererkennen	Wortflüssigkeit	Benennen	Abzeichnen
1	26	-	-	-	-	-	-
2	26	14	2	16	17	15	11
3	26	14	2	16	17	15	11
4	27	-	-	-	-	-	-
5	27	-	-	-	-	-	-
6	27	-	-	-	-	-	-
7	30	21	4	8	18	15	9
MW	27	16,33333333	2,666666667	13,33333333	17,33333333	15	10,33333333
SD	1,414214	4,041451884	1,154700538	4,618802154	0,577350269	0	1,154700538

**Tabelle 5: Ergebnisse CERAD der LKS-Patienten**

Bei den Aktivierungen (**Tabelle 6, Abbildung 16**) zeigte sich in der linken Hemisphäre die größte Aktivierung im Gyrus fusiforme (BA 37) und auf der rechten Seite konnten markante Aktivierungen im Gyrus frontalis inferior (BA44/45), im Gyrus temporalis medialis (BA 21) sowie ebenfalls im Gyrus fusiforme (BA 19) dargestellt werden. Jedoch auch kleinere, statistisch signifikante Aktivierungen waren zu sehen. Diese befanden sich in der rechten Hemisphäre im Gyrus parahippocampi (BA35) und im Sulcus calcarinus und in der linken Hirnseite im Hippocampus. Ein ebenfalls großes Cluster zeigte sich im Gyrus frontalis inferior links (BA 44).

Region	Talairachkoordinaten				Voxelzahl	t-Wert
	BA	x	y	z		
<i>Rechte Hemisphäre</i>						
Gyrus frontalis inferior	44	38	7	29	5261	3,65
Gyrus frontalis inferior	45	43	15	21	4170	3,64
Gyrus temporalis medialis	21	52	-34	2	3377	3,54
Gyrus fusiforme	19	34	-51	-10	4293	3,65
Gyrus parahippocampi	35	26	3	-25	310	3,08
Sulcus calcarinus		26	-7	-16	46	2,99
<i>Linke Hemisphäre</i>						
Hippocampus		-29	-23	-6	696	3,19
Gyrus frontalis inferior	44	-31	10	27	3615	3,38
Gyrus fusiforme	37	-38	-42	-15	12546	3,69

**Tabelle 6: Aktivierungen der Patienten mit LKS, FDR 0,05**



**Abbildung 16: Aktivierungen der LKS-Patienten**

## 4.4 Kontraste zwischen den Gruppen

### 4.4.1 Kontraste zwischen jungen und alten gesunden Probanden

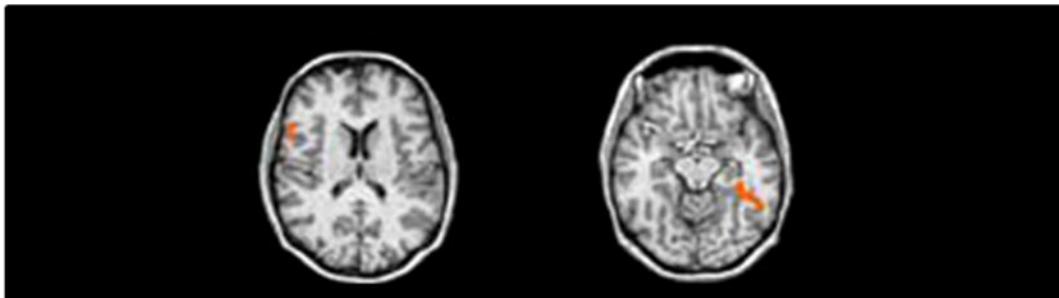
#### *Unterschiede alte gesunde versus junge Probanden*

Im Vergleich alte versus junge Probanden ist eine relativ große Anzahl von Unterschieden (**Tabelle 7, Abbildung 17**) festzustellen. Mit das größte Areal, worin sich die zwei Gruppen zu Gunsten der Alten unterscheiden, ist der Gyrus postcentralis links (BA 40). Weiterhin besteht eine Mehraktivierung der Alten im Vergleich zu den Jungen im Gyrus fusiforme links (BA 37) und im Gyrus präcentralis rechts (BA 6). Ebenso zeigt sich im Vergleich eine Aktivierung des Gyrus occipitalis medialis rechts (BA 37) sowie im Gyrus temporalis inferior links (BA 37) zum Vorteil der Alten.

Beidseits besteht ein Unterschied im Gyrus frontalis superior (BA 8/9) sowie im Lobulus parietalis inferior (BA 40) zu Gunsten der Alten.

Region	BA	Talairachkoordinaten			Voxelzahl	t-Wert
		x	y	z		
<i>Rechte Hemisphäre</i>						
Gyrus frontalis superior	8	19	18	57	413	4,03
Lobulus parietalis inferior	40	44	-39	48	699	3,72
Gyrus precentralis	6	50	9	7	847	3,61
Gyrus occipitalis medialis	37	38	-66	5	480	3,44
Gyrus frontalis superior	9	36	39	30	683	3,53
<i>linke Hemisphäre</i>						
Gyrus postcentralis	40	-45	-22	21	1370	3,52
Gyrus temporalis inferior	37	-48	-51	-3	464	3,47
Gyrus fusiforme	37	-33	-37	-12	863	3,50
Gyrus frontalis superior	9	-19	43	37	598	3,31
Lobulus parietalis inferior	40	-32	-52	39	509	3,261

**Tabelle 7: Aktivierungen der alten gesunden versus jungen Probanden, FDR 0,05**



**Abbildung 17: Unterschiede in der Aktivierung zwischen alten gesunden und jungen Probanden**

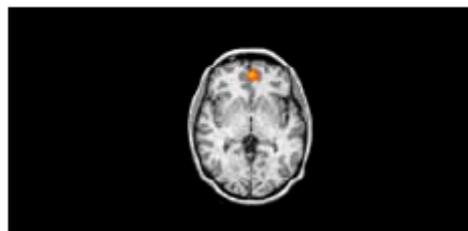
#### *Unterschiede junge versus alte gesunde Probanden*

Im Vergleich junge versus alte gesunde Probanden finden sich nur wenige Unterschiede und auch nur relativ kleine Cluster in den Aktivierungen (**Tabelle 8, Abbildung 18**). Der größte Komplex ist im Gyrus frontalis medialis (BA 10) zu Gunsten der Jungen zu sehen. Ebenso kann man einen Unterschied der Aktivierungen der Jungen im Vergleich zu den Alten im Gyrus occipitalis medialis links (BA 19) erkennen.

Beidseits wird eine Differenz im Gyrus fusiforme (BA 19) zum Vorteil der Jungen erfasst, mehr jedoch rechtsseitig.

Region	Talairachkoordinaten				Voxelzahl	t-Wert
	BA	x	y	z		
<i>Rechte Hemisphäre</i>						
Gyrus fusiforme	19	29	-78	-11	311	3,49
Gyrus frontalis medialis	10	39	47	10	353	3,44
<i>linke Hemisphäre</i>						
Gyrus fusiforme	19	-22	-69	-8	32	3,19
Gyrus occipitalis medialis	19	-41	-69	-9	57	3,64

**Tabelle 8: Aktivierungen junge versus alte gesunde Probanden, FDR 0,05**



**Abbildung 18: Unterschiede der Aktivierungen zwischen jungen und alten gesunden Probanden**

#### 4.4.2 Kontraste zwischen alten gesunden Probanden und LKS-Patienten

##### *Unterschiede alte gesunde Probanden versus LKS-Patienten*

Bildet man den Kontrast der Aktivierungen der Gruppenanalyse von alten gesunden Probanden und LKS-Patienten, findet sich auch wieder eine Vielzahl von Unterschieden (**Tabelle 9**), auch wenn diese nur eine kleine Voxelzahl haben.

Beidseitig zeigt sich der Gyrus temporalis medialis (BA 20/21) zum Vorteil der alten Probanden aktiviert.

In der rechten Hemisphäre haben die Alten im gesamten Gyrus frontalis medialis (BA10), superior (BA 9) und inferior (BA 44) eine Mehraktivierung.

Die linke Hemisphäre fällt mit dem aktivierten Gyrus temporalis superior (BA 22) und dem Lobulus parietalis inferior (BA 40) zu Gunsten der alten gesunden Probanden auf.

Region	Talairachkoordinaten				Voxelzahl	t-Wert
	BA	x	y	z		
<i>Rechte Hemisphäre</i>						
Lobulus parietalis inferior	40	45	-40	46	725	3,88
Gyrus frontalis superior	9	35	40	31	132	3,43
Gyrus frontalis medialis	10	36	52	18	226	3,59
Gyrus frontalis inferior	44	41	14	12	135	3,80
Gyrus temporalis medialis	21	40	-41	-6	166	3,40
<i>linke Hemisphäre</i>						
Gyrus temporalis medialis	20	-37	-7	-19	218	3,91
Gyrus temporalis medialis	21	-39	4	-23	115	3,68
Lobulus parietalis inferior	40	-40	-50	38	304	3,83
Gyrus temporalis superior	22	-50	-36	13	166	3,77

**Tabelle 9: Aktivierungen alte gesunde Probanden versus LKS-Patienten, FDR 0,05**

*Unterschiede LKS-Patienten versus alte gesunde Probanden*

Möchte man die Mehraktivierungen der LKS-Patienten gegen die alten gesunden Patienten herausheben, fallen nur kleinere Cluster auf (**Tabelle 10, Abbildung 19**). Die LKS-Patienten zeigen eine vermehrte Aktivierung der rechten Hemisphäre im Gyrus temporalis medialis (BA39) und superior (BA 38). Außerdem ist ein Unterschied zu Gunsten der LKS-Patienten im Cingulum (BA 19) und im Gyrus parahippocampi rechts (BA28) erkennbar.

Linksseitig wird zum Vorteil für die LKS-Patienten vor allem der Gyrus frontalis inferior (BA 46/47) erfasst sowie der Gyrus occipitalis medialis (BA 19).

Region	Talairachkoordinaten				Voxelzahl	t-Wert
	BA	x	y	z		
<i>rechte Hemisphäre</i>						
Gyrus temporalis medialis	39	37	-72	24	332	3,64
Cingulum	19	9	-81	26	217	3,59
Gyrus parahippocampi	28	27	10	-22	170	3,79
Gyrus temporalis superior	38	36	11	-22	145	3,75
<i>linke Hemisphäre</i>						
Gyrus frontalis inferior	46	-44	41	7	204	3,47
Gyrus frontalis inferior	47	-42	23	-7	56	3,40
Gyrus occipitalis medialis	19	-42	-70	-9	86	3,58

**Tabelle 10: Aktivierungen LKS-Patienten versus alte gesunde Probanden, FDR 0,05**

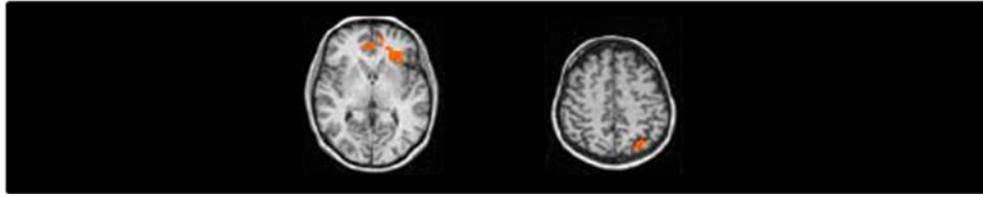


Abbildung 19: Unterschiede der Aktivierungen zwischen LKS-Patienten und alten gesunden Probanden

#### 4.4.3 Kontraste zwischen jungen Probanden und LKS-Patienten

##### *Unterschiede junge Probanden versus LKS-Patienten*

Zunächst werden die jungen Probanden gegen die LKS-Patienten verglichen (**Tabelle 11, Abbildung 20**). In diesem Vergleich findet sich zu Gunsten der jungen Probanden in der rechten Hemisphäre nur eine Aktivierung im Hippocampus.

Links können bei den jungen Probanden Mehraktivierungen im Gyrus temporalis medialis (BA 21) und im Gyrus frontalis medialis (BA 10) eruiert werden.

Region	BA	Talairachkoordinaten			Voxelzahl	t-Wert
		x	y	z		
<i>rechte Hemisphäre</i>						
Hippocampus		37	-19	-11	40	3,61
<i>linke Hemisphäre</i>						
Gyrus temporalis medialis	21	-54	-13	-11	75	3,75
Gyrus temporalis medialis	21	-39	-5	-20	160	3,76
Gyrus temporalis medialis	21	-27	1	-29	91	3,93
Gyrus frontalis medialis	10	-23	45	11	369	3,85

**Tabelle 11: Aktivierungen junge Probanden versus LKS-Patienten, FDR 0,05**



Abbildung 20: Unterschiede in der Aktivierung zwischen jungen Probanden und LKS-Patienten

### *Unterschiede LKS-Patienten versus junge Probanden*

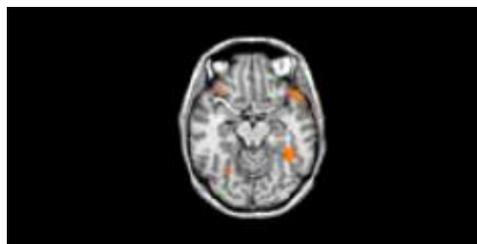
Hingegen zeigen sich im umgekehrten Vergleich, sprich LKS-Patienten versus junge Probanden, Aktivierungen im Gyrus fusiforme beidseits (BA 20) zu Gunsten der LKS-Patienten. Ebenso ist der Sachverhalt beim Cuneus beidseits (BA 17/18) und beim Gyrus temporalis medialis beidseits (BA 22/39).

Nur in der rechten Hirnhälfte finden sich bei den LKS-Patienten Mehraktivierungen im Gyrus temporalis superior (BA 22) und im Hippocampus.

Die linke Hemisphäre umfasst Aktivierungen im Sulcus calcarinus (BA 34) und im Gyrus frontalis inferior (BA 47) zum Vorteil für die LKS-Patienten. Die Aktivierungen sind in **Tabelle 12** und in **Abbildung 21** dargestellt.

Region	Talairachkoordinaten				Voxelzahl	t-Wert
	BA	x	y	z		
<i>rechte Hemisphäre</i>						
Cuneus	18	4	-82	24	129	3,70
Gyrus fusiforme	20	31	-25	17	107	3,60
Gyrus temporalis medialis	22	52	-40	3	128	3,67
Gyrus temporalis superior	22	56	-29	5	100	3,67
Hippocampus		33	-9	-21	185	3,64
<i>Linke Hemisphäre</i>						
Gyrus fusiforme	20	-35	-38	-15	279	3,98
Sulcus calcarinus	34	22	1	-14	127	3,71
Gyrus frontalis inferior	47	-49	16	-8	197	3,96
Gyrus temporalis medialis	39	-43	-68	17	212	3,80
Cuneus	17	-9	-77	10	85	3,67

**Tabelle 12: Aktivierungen der LKS-Patienten versus junge Probanden, FDR 0,05**



**Abbildung 21: Unterschiede in der Aktivierung zwischen LKS-Patienten und jungen Probanden**

## 4.5 Volumetrie

In der Volumetrie ergaben sich die in den unten stehenden Tabellen (**Tabelle 13** für die rechte Hemisphäre, **Tabelle 14** für die linke Hemisphäre) aufgeführten Volumina der einzelnen Hirnregionen.

Hierbei war bei dieser Studie insbesondere der Vergleich zwischen den alten gesunden Probanden und den LKS-Patienten interessant, da ja ein nicht krankhafter Abbau von Hirnmasse im Alter innerhalb bestimmter Grenzen normal ist. Dass zwischen jungen und alten Probanden oder sogar LKS-Patienten ein signifikanter Volumenverlust vorliegt, wurde bereits in verschiedenen Studien bestätigt.

In den für die vorliegende Studie relevanten Regionen wurden signifikante Volumenverluste zwischen jungen und alten gesunden Probanden in Teilen des Gyrus frontalis wie dem Gyrus frontalis superior und medialis beidseits gefunden. Linkshemisphärisch war auch der Hippocampus signifikant volumengemindert. Außerdem fielen signifikante Unterschiede im Volumen im supplementär-motorischen Areal und Lingula beidseits sowie in Cuneus rechts auf. Der Gyrus occipitalis zeigte sich beidseits bei den alten Probanden im Vergleich zu den jungen signifikant volumengemindert, ebenso der gesamte Lobus parietalis beidseits. Linksseitig war zusätzlich noch der Precuneus bei den jungen Probanden ausgedehnter.

Im Vergleich zu jungen Probanden waren bei den LKS-Patienten in vielen Hirnarealen signifikante Volumenminderungen zu erkennen. Im Gyrus frontalis konnte dies beidseits im superioren wie im medialen Bereich, aber auch im inferioren Anteil gezeigt werden. Zusätzlich konnte in der SMA beidseits sowie im medialen Cingulum rechts, posterioren Cingulum beidseits und Cuneus und Lingula rechts ein signifikanter Unterschied gemessen werden. Dieser zeigte sich auch im Gyrus occipitalis beidseits sowie im gesamten Lobus parietalis beidseits und im Gyrus temporalis beidseits.

Hinsichtlich der signifikanten Volumenunterschiede zeigten sich zwischen alten gesunden Probanden und LKS-Patienten deutlich weniger als im jeweiligen Vergleich mit den Jungen. Lediglich im Gyrus frontalis superior beidseits und im Precuneus beidseits wurde dieser Unterschied deutlich.

Linkshemisphärisch konnten zusätzlich signifikante Unterschiede im posterioren Cingulum sowie der Lingula dargestellt werden.

rechte Hemisphäre						
Region	MW Jung	MW Alt	MW LKS	T-Test jung-alt	T-Test jung-LKS	T-Test alt-LKS
Gyrus frontalis superior	14,843	11,101	12,689	0,02	0,04	0,05
Gyrus frontalis medialis	18,25	14,645	15,471	0,03	0,01	0,47
Gyrus frontalis inferior	14,368	12,391	12,176	0,09	0,02	0,58
supplementär-motorisches Areal	7,824	6,381	6,809	0,02	0,03	0,23
Anteriores Cingulum	3,869	3,947	3,851	0,8	0,92	0,86
mediales Cingulum	6,408	7,087	7,304	0,16	0,03	0,32
posteriores Cingulum	0,543	0,481	0,62	0,47	0,09	0,09
Hippocampus	3,29	3,024	2,573	0,19	0,19	0,28
Parahippocampus	4,466	4,306	3,94	0,28	0,11	0,15
Cuneus	4,259	3,368	3,632	0,03	0,03	0,36
Lingula	7,684	6,048	6,726	0,003	0,02	0,06
Gyrus occipitalis	13,548	10,798	11,857	0,04	0,02	0,31
Gyrus fusiforme	10,213	8,969	8,367	0,1	0,07	0,39
Lobus parietalis	10,34	7,146	7,981	0,01	0,002	0,1
Precuneus	9,762	8,018	9,0978	0,06	0,2	0,04
Gyrus temporalis	50,933	45,59	40,306	0,12	0,08	0,22

Tabelle 13: Ergebnisse der Volumetrie rechte Hemisphäre mit T-Test, MW = Mittelwert

linke Hemisphäre						
Region	MW Jung	MW Alt	MW LKS	T-Test jung-alt	T-Test jung-LKS	T-Test alt-LKS
Gyrus frontalis superior	13,7239	9,949	11,896	0,02	0,03	0,03
Gyrus frontalis medialis	17,507	13,517	15,037	0,02	0,001	0,1
Gyrus frontalis inferior	15,52	13,439	13,72	0,09	0,003	0,64
supplementär-motorisches Areal	6,851	5,157	5,578	0,03	0,0008	0,36
Anteriores Cingulum	5,031	4,853	4,579	0,54	0,1	0,33
mediales Cingulum	5,844	6,192	6,648	0,31	0,07	0,24
posteriores Cingulum	1,151	1,162	1,324	0,9	0,05	0,03
Hippocampus	3,606	3,095	3,151	0,008	0,06	0,44
Parahippocampus	3,491	3,323	3,401	0,27	0,46	0,44
Cuneus	4,886	4,271	4,795	0,07	0,45	0,11
Lingula	7,333	6,131	6,947	0,01	0,19	0,04
Gyrus occipitalis	14,647	11,655	12,485	0,03	0,006	0,25
Gyrus fusiforme	9,039	8,176	8,77	0,11	0,46	0,07
Lobus parietalis	13,021	9,566	10,716	0,02	0,002	0,12
Precuneus	11,231	9,108	10,883	0,02	0,24	0,04
Gyrus temporalis	46,633	41,497	39,597	0,12	0,006	0,5

Tabelle 14: Ergebnisse der Volumetrie linke Hemisphäre mit T-Test, MW = Mittelwert

## **5 Diskussion**

Die vorliegende Studie konnte die Aktivierungsunterschiede in den Gruppen der jungen und alten gesunden Probanden sowie LKS-Patienten hinsichtlich eines Arbeitsgedächtnis-Paradigmas gut darstellen.

Sowohl in der Gruppe der alten und jungen gesunden Probanden als auch bei den LKS-Patienten wurde ein weites Netzwerk von Regionen aufgezeigt, angefangen von inferior parietalen und dorsolateral präfrontalen Regionen bis zu dem Gyrus cinguli. Diese Regionen sind typischerweise für das Arbeitsgedächtnis aktiviert.

In der Literatur wurden bereits einige Studien zu dem Thema Arbeitsgedächtnis durchgeführt, und zwar nicht nur mit fMRT, sondern auch mit PET (Positronen-Emissions-Tomographie) oder anderen neurophysiologischen Aufnahmeverfahren. Dabei konnte man beweisen, dass bestimmte Areale im Gehirn vorhanden sind, die eng mit Gesichterwahrnehmung und -erkennung verbunden sind (81). Es wurde eins der spannendsten und am häufigsten diskutierten Forschungsgebiete der Neurowissenschaft zu verstehen, wie das menschliche Gehirn Gesichter wahrnimmt oder wieder erkennt (18, 82, 83). Einige der unten beschriebenen Areale werden also bei der Differenzierung von verschiedenen Gesichtern und von Gesichtern gegenüber anderen Objekten aktiviert. Es sind Regionen beschrieben, die bei der Präsentation von Gesichtern deutlich mehr Aktivierungen zeigen als andere Objektkategorien. Diese Regionen sind der Gyrus fusiforme medialis lateralis, auch als fusiform face area beschrieben (18, 84), und der Gyrus occipitalis inferior (85) mit einer rechtshemisphärischen Dominanz. Diese Areale dienen zum Erkennen und Unterscheiden von Gesichtern, was die Unterscheidung zwischen Gesichtern und anderen Objekten sowie die Unterscheidung zwischen verschiedenen Gesichtern beinhaltet (18).

Auch für den Einsatz des Arbeitsgedächtnisses sind bestimmte Aktivierungsmuster des Gehirns beschrieben.

Daher wurde in der vorliegenden Studie erwartet, bestimmte Aktivierungsareale vorzufinden. In den letzten Jahren sind bereits in fMRT-Studien Paradigmen mit Erkennen von Gesichtern erforscht worden. Dabei zeigte sich, dass häufig bestimmte Areale des Gehirns bei Aufgaben mit Gesichter-Wahrnehmung und -Erkennung aktiviert sind (18, 81).

## 5.1 Aktivierungen durch eine Arbeitsgedächtnisaufgabe in den unterschiedlichen Gruppen

Bei jungen gesunden Probanden wurde eine deutliche rechtsseitige Lateralisierung der Aktivierungen insbesondere im Bereich des präfrontalen Cortexes, aber ebenso im Gyrus fusiforme beobachtet. Eine Lateralisierung wurde in dieser Gruppe erwartet, da sich das HAROLD-Phänomen erst in späteren Jahren bemerkbar macht. Eine rechtshemisphärische Lateralisierung bei jungen gesunden Probanden fiel bei einer Arbeitsgedächtnisaufgabe bereits bei *Leinsinger et al* (18) auf. Bei den jungen Probanden fanden sich die Hauptaktivierungen im präfrontalen Cortex sowie im Gyrus fusiforme beidseits, wobei bei beiden Arealen die rechtsseitigen Aktivierungen deutlich überwogen. Typische Aktivierungen für Arbeitsgedächtnisaufgaben zeigten sich regelmäßig in frontalen und posterior parietalen Arealen sowie Regionen des anterioren Cingulums (61, 86).

Die Gruppe der alten gesunden Probanden erbrachte nicht die erwartete Lateralisierung der Aktivierungen, sondern zeigte ein weitaus ausgeglicheneres Muster in den beiden Hemisphären. Verantwortlich ist dafür mit großer Wahrscheinlichkeit wie oben beschrieben das HAROLD-Phänomen. Demnach gleicht sich die strenge Lateralisierung der jungen Jahre im Alter immer weiter aus. Die wahrscheinlichste Begründung für diese Ursache ist derzeit die Kompensationstheorie, dass ältere Menschen weitere Hirnareale hinzuziehen müssen, um die erforderliche Leistung zum Lösen der gestellten Aufgaben aufzubringen.

Die LKS-Patienten sind eine besonders interessante Gruppe, da sie als Bindeglied zwischen den gesunden Kontrollgruppen und den frühen Anzeichen einer Alzheimer Demenz dienen und somit eine Veränderung der Aktivierung im Vergleich zu Gesunden auf ein sehr frühes Stadium der AD hinweisen könnte.

Die Lateralisation scheint bei den LKS-Patienten wieder etwas zuzunehmen, was sich besonders im präfrontalen Cortex sowie im Gyrus fusiforme bemerkbar macht. Dies könnte auf neuronale Veränderungen zurückzuführen sein, die eine effektive Kompensation der kognitiven Einschränkungen verhindern. Wie zum Beispiel *Cabeza et al* (14) darlegten, ist ein hohes Ausmaß von Delateralisation mit einer erfolgreichen Kompensation der altersbedingten Defizite vergesellschaftet. Die LKS-Patienten könnten bereits in einem Stadium sein, in dem diese Art von Kompensation nicht mehr als effektiv anzusehen ist.

Eine wichtige Aktivierung in der vorgelegten Studie lässt der *präfrontale Cortex* erkennen. Er stellt einen Teil des Frontallappens dar und kann in einen orbitofrontalen, dorsolateralen,

ventrolateralen, anterioren und medialen Bereich unterteilt werden (15). Er ist eng mit dem sensorischen Assoziationsgebieten des Cortexes, mit subcorticalen Modulen des limbischen Systems und mit den Basalganglien verbunden. Der präfrontale Cortex enthält die meisten Teile des Frontallappens und lässt sich rostral des Sulcus centralis und anterior der Sylvischen Fissur ansiedeln (15).

Der präfrontale Cortex empfängt die verarbeiteten sensorischen Signale, integriert sie mit Gedächtnisinhalten und aus dem limbischen System stammenden emotionalen Bewertungen und initiiert auf dieser Basis Handlungen. Er wird als oberstes Kontrollzentrum für eine situationsangemessene Handlungssteuerung angesehen und ist gleichzeitig intensiv an der Regulation emotionaler Prozesse beteiligt.

Insbesondere der dorsolaterale präfrontale Cortex ist an exekutiven Funktionen und am Arbeitsgedächtnis beteiligt (87, 88) und beinhaltet den Gyrus frontalis medialis und inferior. Er ist an den exekutiven Komponenten der Arbeitsgedächtnisaufgaben beteiligt (89). Außerdem schirmt er vor ablenkenden Faktoren ab und hilft bei Suchprozessen im Arbeitsgedächtnis.

Es wird vermutet, dass bei schweren Aufgaben der anteriore Gyrus cinguli und der laterale präfrontale Cortex zusammenarbeiten.

Es wird diskutiert, dass Aktivierungen in großen Teilen des posterioren medialen frontalen Cortexes hervorgerufen werden, wenn Antwortirrtümer, Antwortkonflikte oder unsichere Entscheidungen während der Aufgabe auftauchen. Der posteriore mediale frontale Cortex steht ebenfalls mit dem lateralen präfrontalen Cortex in Verbindung.

In der vorliegenden Studie war bei den jungen gesunden Probanden insbesondere der dorsolaterale präfrontale Cortex im Sinne des Gyrus frontalis inferior rechts und des Gyrus frontalis medius beidseits mit rechtsseitiger Dominanz aktiviert.

Dieses Ergebnis zeigte sich auch bei *Leinsinger et al* (18) im Sinne von vor allem rechtshemisphärischen Aktivierungen im Gyrus frontalis inferior und medius.

In der Gruppe der alten gesunden Probanden war der präfrontale Cortex mit dem Gyrus frontalis inferior in beiden Hemisphären kräftig aktiviert, wobei sich die rechtsseitige dominanter präsentierte.

Große Aktivierungscluster fanden sich bei den LKS-Patienten im Gyrus frontalis inferior beidseits, wobei die rechte Hemisphäre überwog. Dieser Teil des Gehirns lässt sich dem dorsolateralen präfrontalen Cortex zuordnen, welcher maßgeblich an der Funktion des Arbeitsgedächtnisses beteiligt ist, insbesondere an den exekutiven Funktionen (89). Auch *Yetkin et al* wiesen für diese Gruppe Aktivierungen im präfrontalen Cortex beidseits nach (61).

Ein weiteres wichtiges Aktivierungsareal dieser Studie war der *Gyrus fusiforme*. Er stellt einen Teil des Temporallappens dar und man findet hier typische Aktivierungen beim Erkennen und Verarbeiten von Gesichtern. Insgesamt sind alle Aufgaben des Gyrus fusiforme noch nicht geklärt, Einigkeit besteht jedoch über Gebiete wie Gesichter- und Körpererkennung, Verarbeitung von Farbinformationen sowie Wörter- und Zahlenerkennung.

In der vorgelegten Studie war die Funktion der Gesichtererkennung von größtem Interesse. Diese findet in einer bestimmten Region des Gyrus fusiforme, in der „fusiform face area“, statt (90). Oft ist dieses Areal in der rechten Hemisphäre stärker ausgeprägt. In der Literatur wird mehrfach der Gyrus fusiforme medialis rechts als Schlüsselstruktur bei der Verarbeitung von Reizen durch Gesichter beschrieben (90-92).

In anderen Studien, welche auch mit Gesichtererkennung arbeiteten, konnten ebenfalls Aktivierungen im Gyrus fusiforme belegt werden (18, 61, 84).

Große Cluster im Gyrus fusiforme beidseits mit deutlicher rechtshemisphärischer Dominanz bestätigten in der hier untersuchten Gruppe der jungen gesunden Probanden diese Ergebnisse. Die Aktivierung im Gyrus fusiforme war auch bei *Clark et al* (93) stark ausgeprägt und auch *Kanwisher et al* (84) konnten Aktivierungen im Gyrus fusiforme medialis nachweisen, wobei ebenso wie in der vorgelegten Studie die rechte Hemisphäre überwog.

Auch bei *Leinsinger et al* (18) zeigten sich vor allem rechtshemisphärisch Aktivierungen im Gyrus fusiforme.

Bei den alten gesunden Probanden war in dieser Studie der Gyrus fusiforme in beiden Hemisphären mit großen Clustern aktiviert.

Zusätzlich präsentierten auch die LKS-Patienten Aktivierungen im Gyrus fusiforme beidseits, allerdings linksseitig dominierend.

Die beidseitige Aktivität im Gyrus fusiforme wurde für diese Gruppe auch bei *Yetkin et al* beschrieben (61).

Deutliche Aktivierungen im *Hippocampus* wurden in dieser Studie nur bei LKS-Patienten festgestellt.

Der Hippocampus ist ein Teil des Temporallappens und ein wesentlicher Bestandteil des limbischen Systems. Er ist zur Bildung eines räumlichen und episodischen Gedächtnisses notwendig (94). Der Hippocampus selbst ist zwar kein Gedächtnisspeicher, scheint aber für kompliziertere Lernvorgänge wichtig zu sein. Er entscheidet über die Aufnahme von Inhalten des Kurzzeitgedächtnisses in das Langzeitgedächtnis. Somit wird er auch für die zeitliche Einordnung von Wahrnehmung und Erlebnissen wichtig (95).

Der Hippocampus hat weit verstreute Verbindungen zu verschiedenen kortikalen Regionen wie dem präfrontalen Cortex, den Basalganglien oder dem Hypothalamus (96).

Bei den LKS-Patienten zeigten sich in der vorliegenden Studie linksseitige Cluster im Hippocampus.

*Dickerson et al* wiesen nach (97), dass bei LKS-Patienten, die stärker eingeschränkt waren, eine höhere Aktivität im medialen Temporallappen zu finden war als bei solchen mit weniger ausgeprägter Symptomatik.

Es gibt einige mögliche Gründe dafür, warum im medialen Temporallappen bei LKS-Patienten eine vermehrte Aktivierung im Vergleich zu den Kontrollgruppen stattfindet. Zum einen ist hier wieder die Kompensationstheorie zu nennen, wobei zusätzliche neuronale Ressourcen in Anspruch genommen werden. Weiterhin ist es denkbar, dass LKS-Patienten anders an die Aufgaben heran gehen, indem sie eine andere kognitive Strategie anwenden, um die Aufgaben zu lösen. Auch ein hoher Bildungsstand könnte für solche neuronale oder kognitive Reserven verantwortlich sein. (98).

Weiterhin konnten bei dieser Untersuchung Aktivierungen im *Gyrus parahippocampi* festgestellt werden. Dieser dient hauptsächlich der Zuleitung von Sinnesinformationen zu anderen Teilen des limbischen Systems (99) und ist z. B. am Erkennen von Gegenständen oder am Verarbeiten von Vorgängen beteiligt (87).

In der Gruppe der jungen gesunden Probanden waren Aktivierungen im *Gyrus parahippocampi* links zu sehen.

Die alten gesunden Probanden aktivierten ebenfalls linksseitig in einem kleinen Cluster.

Gemäß *Yetkin et al* (61) konnte in der Gruppe mit alten gesunden Probanden der *Gyrus parahippocampi* beidseits sichtbar gemacht werden.

Weiterhin konnte der *Gyrus parahippocampi* bei den LKS-Patienten rechts in der vorliegenden Studie dargestellt werden.

*Yetkin et al* (61) konnten auch in der Gruppe der LKS-Patienten Aktivierungen im *Gyrus parahippocampi* beidseits präsentieren.

Im *Gyrus temporalis superior* rechts zeigten die jungen gesunden Probanden ein kleines Cluster. Der *Gyrus temporalis superior* gehört zum primär akustischen Cortex und ist beim Hören und Sprechen aktiviert (100). Möglicherweise wurde die Aktivierung durch die lauten Nebengeräusche bei der fMRT-Untersuchung hervorgerufen und steht nicht direkt mit der visuellen Arbeitsgedächtnisaufgabe in Verbindung.

Weiterhin konnten Aktivierungen im *Gyrus temporalis medialis* dargestellt werden.

Er ist wesentlich für die Funktion des deklarativen Gedächtnisses, welches die Möglichkeit bietet zu lernen und sich zu erinnern (101). Der *Gyrus temporalis medialis* enthält multimodale Assoziationsareale, die in perceptive und mnestiche Integration involviert sind (100).

In der Kontrollgruppe der alten gesunden Probanden konnten linkshemisphärisch Aktivierungen gemessen werden.

Auch in der Studie von *Leinsinger et al* (18) wurden in der Gruppe der alten gesunden Versuchspersonen Aktivierungen im Temporallappen nachgewiesen, allerdings rechtshemisphärisch. Bei *Yetkin et al* (61) konnten Aktivierungen im *Gyrus temporalis* beidseits erkannt werden.

Eine relativ große Aktivierung zeigten in der vorliegenden Studie auch die LKS-Patienten im *Gyrus temporalis medialis* rechts.

Auch bei *Yetkin et al* (61) konnten in der Gruppe der LKS-Patienten Aktivierungen im *Gyrus temporalis medialis* beidseits nachgewiesen werden.

Es zeigten sich auch Aktivierungen in den *okzipitalen Gehirnregionen*. Bereits in anderen Studien wurde beschrieben, dass bei Gedächtnisaufgaben auch okzipitale Areale eingebunden sind, was allerdings nicht mit der Aufgabe selbst in Verbindung steht, sondern durch die visuellen Stimuli zustande kommt (89, 102, 103).

Ziel dieser Arbeit war es nicht, den visuellen Cortex darzustellen, daher wurde mit konstanter Hintergrundbeleuchtung während der Aufgaben und der Ruhephasen gearbeitet und die Bilder wurden in langsamer und gleichmäßiger Abfolge gezeigt. Damit sollte erreicht werden, dass der visuelle Cortex möglichst gleichmäßig stimuliert wird und somit starke Aktivierungsareale im visuellen Cortex vermieden werden.

Des Weiteren werden bei den jungen gesunden Probanden *visuelle Leitungsbahnen* (visual pathways) beschrieben, dabei eine ventrale und eine dorsale (18, 87). Bei vorangegangenen Untersuchungen wurden bei location-matching Aufgaben Aktivierungen in den dorsalen visuellen Leitungsbahnen nachgewiesen, welche bei gesunden Kontrollpersonen hauptsächlich im *Lobus parietalis* beidseits zu finden sind (18, 104).

Für die face-matching Aufgaben, wie sie in dieser Studie benutzt wurden, wird insbesondere die ventrale visuelle Leitungsbahn aktiviert, welche den ventralen *Lobus temporalis* sowie den *Gyrus fusiforme* umfasst und was ebenfalls bereits in fMRT-Studien gezeigt wurde (87, 93).

Neurofibrilläre Bündel und Amyloid Plaques, welche die neuropathologischen Merkmale des AD darstellen, treten entlang dieser visuellen Leitungsbahnen und dem Gyrus fusiforme auf (87, 105). Daher geht man davon aus, dass die visuellen Leitungsbahnen beim AD und somit seiner Frühform, der LKS, beeinträchtigt sind.

Bei face-matching Aufgaben zeigte sich in der vorliegenden Arbeit bei LKS-Patienten im Gegensatz zu den Kontrollpersonen, dass nicht nur Areale in den ventralen, sondern auch in den dorsalen visuellen Bahnen aktiviert wurden (90). Das deutet auf die These hin, dass die LKS-Patienten mit ihren kognitiven Leistungen aus der ventralen Bahn die Aufgabe nicht gut lösen können und somit auf Ersatzareale zurückgreifen müssen.

Der letzte Abschnitt der ventralen visuellen Leitungsbahn scheint der Gyrus temporalis inferior zu sein und gleichzeitig das entscheidende Areal für das kurzzeitige Behalten von visuellen Eindrücken (87). Das Paradigma in dieser Studie war schwarz-weiß gewählt, Haare, Ohren und Hals waren abgeschnitten. Die Gesichter zeigten keinerlei emotionale Regung.

## **5.2 Unterschiede der Aktivierungen bei einer Arbeitsgedächtnisaufgabe zwischen den einzelnen Gruppen**

In einigen Hirnarealen konnten in dieser Studie signifikante Unterschiede dargestellt werden, nachdem eine statistische Analyse durchgeführt worden war.

In den Vergleichsgruppen erschienen teilweise Areale, welche in den Einzelgruppen nicht als signifikant gewertet wurden. Dies entsteht dadurch, dass bei der Auswertung auch verminderte Aktivierungen angezeigt werden. Trifft dann also eine verminderte Aktivierung der einen Gruppe auf eine verstärkte Aktivierung der anderen Gruppe, ist die einzelne Aktivierung bzw. Minderaktivierung an sich noch nicht signifikant, aber die Differenz eben schon.

### *Vergleich der Aktivierungen von jungen und alten gesunden Probanden*

Vergleicht man die jungen mit den alten gesunden Probanden, zeigen sich nur wenige und auch kleine Cluster aktiviert, da, wie oben bereits beschrieben, bei den alten gesunden Probanden das HAROLD-Phänomen in Kraft tritt und diese Gruppe gemäß der Kompensationstheorie daher mehr oder auch etwas andere Areale einsetzen muss, um dieselbe Aufgabe gleich gut lösen zu können. Vergleicht man daher die Gruppen der jungen mit den alten gesunden Probanden, erwartet man für die jungen nur geringe Aktivierungen.

Dementsprechend sind auch nur kleine Aktivierungsareale im Gyrus fusiforme, hierbei rechts mehr als links, dem Gyrus frontalis medialis rechts und dem Gyrus occipitalis medialis links zu sehen.

Umgekehrt erwartet man auf Grund des HAROLD-Phänomens deutlich mehr und größere Aktivierungen, wenn man die alten gesunden mit den jungen Probanden vergleicht:

Im *Gyrus präcentralis* rechts finden sich hierbei Aktivierungen. Dieser enthält den Motorcortex und ist zuständig für die Willkürbewegung. Hier erklärt sich die Aktivierung daraus, dass für die Antworten jeweils bestimmte Tasten gedrückt werden mussten.

In anderen Studien konnte bereits gezeigt werden, dass alte gesunde im Vergleich zu jungen gesunden Probanden bei Arbeitsgedächtnisaufgaben größere Aktivierungsareale im dorsalen präfrontalen Cortex aufwiesen (15).

Weiterhin ist der *Gyrus fusiforme* links aktiviert. Dieser ist einer der wichtigsten Orte beim Erkennen und Verarbeiten von Gesichtern. Die fusiform face area als Teil des Gyrus fusiforme wird hierbei des Öfteren in verschiedenen Studien beschrieben (90-92).

Der *Gyrus temporalis inferior* links arbeitet bei der Analyse von Farbe und Form visueller Stimuli (100) mit und zeigte im Vergleich zu den jungen bei den alten gesunden Probanden eine Mehraktivierung.

Rechts mehr als links fanden sich Aktivierungen im *Gyrus frontalis superior* beidseits zu Gunsten der alten Gesunden. Dieser wirkt bei höheren kognitiven Funktionen sowie auch teilweise im Arbeitsgedächtnis mit (106).

Dies bestätigte auch die Arbeit von *du Boisgueheneuc et al*, welche ebenso wie die vorliegende Studie mit einem visuellen Arbeitsgedächtnisparadigma arbeitete (106).

Ebenso wie bei *Leinsinger et al* (18) war der *Lobulus parietalis inferior* aktiviert.

Der *Gyrus occipitalis medialis* rechts gehört wiederum dem visuellen Cortex an und zeigte auch im Vergleich der jungen und alten gesunden Probanden bei den alten eine Mehraktivierung. Er dient zur Wahrnehmung von Bewegung und Sehverarbeitung höherer Ordnung (100).

#### *Vergleich der Aktivierungen von alten gesunden Probanden und Patienten mit LKS*

Insgesamt zeigten die LKS-Patienten den gesunden Alten gegenüber ausgedehntere Aktivierungen sowie die Rekrutierung von zusätzlichen Arealen (61).

Der Unterschied zwischen alten gesunden Probanden und Patienten mit LKS stellt sich wie folgt dar:

Insbesondere im präfrontalen Cortex rechts waren Mehraktivierungen der alten Gesunden versus der LKS-Patienten erkennbar. Dies weist auf eine weitere Delateralisierung bei den LKS-Patienten bei zunehmender kognitiver Einschränkung hin.

Mehraktivierungen zeigten sich im *Lobulus parietalis inferior* beidseits, rechts mehr als links. Der Lobus parietalis inferior unterstützt die räumliche Darstellung, motorische Planung und auch das Arbeitsgedächtnis (107).

Unterschiedliche Aktivierungen zwischen den alten Gesunden und den LKS-Patienten wurden bereits in einer Studie von *Machulda et al* (108) festgestellt. Dort wird bei den Gesunden eine Mehraktivierung im medialen Temporallappen beschrieben. Auch in der vorliegenden Studie zeigte sich der *Gyrus temporalis medialis* beidseits aktiviert, wobei die linke Seite überwog. Außerdem fand sich auch im *Gyrus temporalis superior* links im Vergleich der oben genannten Gruppen eine Mehraktivierung.

Wie auch in der Studie von *Yetkin et al* (61) fanden sich in der vorgelegten Arbeit bei den LKS-Patienten im Vergleich zu den alten gesunden Probanden Aktivierungen im *Gyrus temporalis medialis* rechts sowie im *Gyrus temporalis superior* rechts und auch im *Gyrus frontalis inferior* links.

Außerdem war das *Cingulum* rechts aktiviert. Zusammen mit dem Hippocampus bildet der *Gyrus cinguli* mit den wichtigsten Anteil des limbischen Systems. Er ist mitverantwortlich für den psychomotorischen und lokomotorischen Antrieb (99).

Er ist unterteilt in einen vorderen (ACC) und einen hinteren (PCC) Anteil.

Der ACC scheint bei Aufgaben, die ein hohes Maß an mentaler Anstrengung und Kontrolle erfordern, mit dem lateralen präfrontalen Cortex zusammenzuarbeiten. Studien zum episodischen Gedächtnis zeigen, dass der PCC über eine Vielzahl von Stimulustypen hinweg zum erfolgreichen erneuten Abrufen von Informationen essentiell ist. So ist der PCC beispielsweise bei der Wiedererkennung von Geräuschen (109, 110), von Objekten und Bildern (109, 111), von Gebäuden (111) und von erzählten Themen aktiviert. PCC-Aktivierungen zeigen sich des Weiteren in Studien, in denen Probanden mit bekannten Dingen aus ihrem persönlichen Umfeld konfrontiert werden wie z.B. mit Namen von Freunden und Familienangehörigen (112) oder mit Gesichtern und Stimmen von Freunden und Familienangehörigen (113).

Im *Gyrus parahippocampi*, welcher zur Langzeitverstärkung von Gedächtnisinhalten (100) und der Zuleitung von Sinnesinformationen zu anderen Teilen des limbischen Systems (99) dient und z. B. am Erkennen von Gegenständen oder am Verarbeiten von Vorgängen beteiligt ist (87), konnte eine rechtshemisphärische Aktivierung konstatiert werden.

Der *Gyrus occipitalis medialis* links dient wieder eher dem visuellen Assoziationscortex und hat daher nur indirekt mit der Arbeitsgedächtnisaufgabe dieser Studie zu tun.

#### *Vergleich der Aktivierungen von jungen gesunden Probanden und Patienten mit LKS*

Der Vergleich Junge versus LKS-Patienten wurde vernachlässigt, da es wenig sinnvoll ist, diese Gruppen gegenüberzustellen. Es kann dabei nicht erkannt werden, ob Unterschiede in den Aktivierungen durch „healthy ageing“ oder die AD an sich zustande gekommen sind.

### **5.3 Ursachen der unterschiedlichen Aktivierungen in den verschiedenen Gruppen und im Vergleich zu anderen Studien**

Wie oben beschrieben zeigen sich bei den untersuchten Gruppen teilweise enorme Unterschiede im Aktivierungsmuster sowie in der Ausprägung der Aktivierung. Bei Patienten mit LKS werden im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen zusätzliche Hirnareale bei Denkaufgaben aktiviert (114). Dies entspricht der Kompensationstheorie, die besagt, dass Menschen mit kognitiven Einschränkungen zusätzliche Hirnareale einbeziehen müssen, um eine Aufgabe in ähnlicher Weise zu erfüllen wie Gesunde.

Ein Modell, warum auch bei normalem Altern veränderte Aktivierungen auftreten, liefern *Logan et al* (115). Es besagt, dass es dem alternden Gehirn nicht möglich ist, während einer kognitiven Leistung suffizient bestimmte Hirnareale zu gebrauchen. Um dies zu kompensieren, werden zusätzliche Hirnareale, die ursprünglich nicht dafür bestimmt waren, rekrutiert und aktiviert (115, 116).

Insgesamt kann der Unterschied der Aktivierungen zwischen Jungen, alten Gesunden und LKS-Patienten auf eine Kombination aus physiologischen Mechanismen in einzelnen funktionellen Einheiten und Mechanismen in Netzwerken aus mehreren Einheiten zurückgeführt werden. Diese beziehen die Aktivierung von alternativen Prozessen sowie unterstützenden regulierenden Systemen ein. Dies führt dazu, dass Aufgaben selbst bei bereits bestehenden Schädigungen des Gehirns noch bestmöglich durchgeführt werden können; dies gilt allerdings nur bis zu einem bestimmten Schwierigkeitsgrad (116). Ist dieser überschritten, fallen die Leistungen kognitiv eingeschränkter Personen ab. Dies wäre eine Erklärung für die doch unterschiedlichen Aktivierungsmuster in den verschiedenen Gruppen. Möglicherweise war das Paradigma auf einem kognitiv anspruchsvolleren Level, so dass die eingeschränkteren Personen schlechter abschnitten und zusätzliche Hirnareale aktivieren mussten.

In der Studie von *Machulda et al* (108) wurde mit Hilfe einer passiven sensorischen Aufgabe getestet, ob lediglich eine ungenügende BOLD-Antwort bei LKS-Patienten für die veränderte Aktivierung zuständig ist. Da die Gruppen in dieser Aufgabe jedoch äquivalente BOLD-Antworten zeigten, ist dies als Ursache auszuschließen.

Möglicherweise waren die Aufgaben für die kognitiv eingeschränkten LKS-Patienten zu schwer oder sie haben sie im Laufe der Untersuchung vergessen, so dass sie nicht vollständig auf die Aufgabe konzentriert gewesen sind oder sogar an etwas völlig anderes gedacht haben. Daraus würde natürlicherweise ein Unterschied in den Aktivierungen entstehen. Gegen diese Theorie spricht allerdings, dass insgesamt doch die erwarteten Areale dargestellt werden konnten, wenn auch mit noch zusätzlichen Gebieten oder in unterschiedlicher Intensität. Außerdem wurde die Gedächtnisleistung der Patienten vor der Untersuchung mit oben genannten Tests überprüft. Wäre diese unter einem bestimmten Level gewesen, wären diese LKS-Patienten von dieser Studie ausgeschlossen worden.

Im Vergleich zu bereits vorher durchgeführten fMRT-Studien mit Arbeitsgedächtnisaufgaben zeigen sich in dieser Studie viele Übereinstimmungen, jedoch ergeben sich auch einige Abweichungen. Die Ursache hierfür mag multifaktoriell sein.

Zum einen benutzt jede Studie eigene Paradigmen mit doch auch unterschiedlichen kognitiven Ansprüchen, wengleich diese auch manchmal nur geringfügig sind. Auch bei der Art der Durchführung hat jede Studiengruppe ihre eigene Vorgehensweise, was ebenfalls Einfluss auf die Patienten und damit gegebenenfalls auf die erhobenen Aktivierungen haben könnte. Ein weiterer wichtiger Grund liegt mit Sicherheit in den unterschiedlichen Stadien der Erkrankung. Zwar wird weitgehend mit ähnlichen diagnostischen Mitteln versucht, das Stadium der fortschreitenden Demenz festzulegen, jedoch eine hundertprozentige Übereinstimmung lässt sich nicht erreichen.

## **5.4 Volumetrie**

Die Fragestellung war, ob den funktionellen Veränderungen im Gehirn strukturelle Veränderungen vorangehen (108). Würde sich das Volumen in verschiedenen Regionen des Gehirns im Verlauf von Alter oder Demenz ändern, hätte dies ebenso eine veränderte Aktivität zur Folge.

In bereits durchgeführten Studien konnte gezeigt werden, dass bei AD-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen sowohl das gesamte Hirnvolumen als auch das Volumen der grauen Substanz signifikant vermindert sind (117-119).

Insbesondere der Hippocampus wird in der Literatur als eine der ersten Regionen beschrieben, die durch Veränderungen auch schon in sehr frühen Stadien des AD berührt werden (44, 120). *Callen et al* (121) beschreiben zum Beispiel bei Patienten mit leichtem oder mittelmäßigem AD ein 27% kleineres Hippocampus-Volumen im Vergleich zu gleichaltrigen Gesunden. Bei *Du et al* (122) findet man eine Reduktion des Hippocampus-Volumen um 11% bei LKS-Patienten; bei *Mega et al* (123) wird sogar bei 76 von 80 LKS-Patienten ein mehr als um die Hälfte reduziertes als erwartetes Volumen beschrieben. Entsprechendes zeigt sich auch in der Studie von *Ridha et al* (120).

Allerdings ergibt sich in einigen Studien nicht immer ein Hinweis darauf, dass eine Korrelation zwischen dem Hippocampus-Volumen und der Gedächtnisleistung besteht (22, 124).

Die Hippocampusvolumenreduktion ist nicht spezifisch für die LKS. Sie kann auch bei anderen psychiatrischen Erkrankungen wie Depression oder Schizophrenie auftreten sowie bei internistischen Erkrankungen wie Diabetes mellitus (96).

Außerdem ist bereits mehrfach gezeigt worden, dass das Hippocampusvolumen rechts etwa um 6,7% größer ist als links. Die Studienlage beschreibt weiterhin den Verdacht, dass sich diese Asymmetrie bei LKS-Patienten umkehrt (21, 123). Möglicherweise tritt eine weitere Volumenreduktion erst bei weiter fortgeschrittener Demenz ein.

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich, dass lediglich im Vergleich junge gegen alte Probanden ein signifikanter linkshemisphärischer Unterschied im Volumen des Hippocampus auftrat. Hier konnte daher die Hypothese nicht bestätigt werden, dass die Unterschiede in der Aktivierung, im Speziellen zwischen alten gesunden Probanden und LKS-Patienten, auf einen Abbau der Hirnmasse zurückzuführen seien, der durch die AD hervorgerufen wird. Es ergab sich in den betreffenden Regionen kein statistisch signifikanter Unterschied im Volumen dieser beiden Gruppen. Ein Vergleich mit jungen gesunden Personen erschien hierbei nicht aussagekräftig, da, wie oben bereits beschrieben, das Hirnvolumen auch bei gesundem Altern abnimmt und so ein Unterschied zwischen alten und jungen gesunden Probanden ohnehin besteht.

Ein Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse in der Volumetrie ist möglicherweise die Ausprägung der Erkrankung. Auch in dieser Studie wurde durchaus eine Differenz der Volumina im Vergleich zu alten gesunden Probanden festgestellt, die aber nicht als signifikant

gelten kann. Bei weiterem Fortschreiten der Demenz kann gegebenenfalls eine Signifikanz herausgearbeitet werden.

*Petrella et al* (1) beschreiben, dass altersbedingte Hirnatrophie bei Menschen ohne Demenz ebenso auftritt, was eine erhebliche Überlappung zwischen LKS-Patienten und der gesunden Kontrollgruppe hervorruft und somit die Nützlichkeit in der Diagnostik durch Volumenmessungen einschränkt.

Da der Hippocampus insgesamt eine sehr kleine Struktur darstellt, könnten weitere Ursachen beispielsweise unterschiedliche Kopfgrößen der Versuchspersonen, ungenaues Alignment bei der Auswertung, unterschiedliche Untersuchungsparameter oder verschiedene, bereits bestehende Vorerkrankungen sein, welche auch Einfluss auf das Hirnvolumen haben.

Möglicherweise liegt ein Unterschied auch in dem Auswertungsprogramm. In dieser Studie wurde IBASPM verwendet, welches auf dem MNI-Atlas aufgebaut ist. Auch darin können sich Differenzen ergeben. Ob darin tatsächlich Abweichungen bestehen, kann in weiteren Studien bewiesen werden und war nicht Ziel dieser Arbeit.

Auch andere Hirnareale, welche in dieser Studie wichtig waren wie präfrontaler Cortex oder Gyrus fusiforme, zeigten sich hinsichtlich signifikanter volumetrischer Ergebnisse unbedeutend, so dass tatsächlich von einem Rückgang der kognitiven Leistung ausgegangen werden muss, welcher nicht auf Volumenreduktion beruht.

## **5.5 Ausblick in die Zukunft - die Rolle der fMRT bei der Erkennung von Alzheimer Frühformen**

Die Rolle der fMRT in der Erkennung von Alzheimer Frühformen kann durchaus eine wichtige werden. Langfristiges Ziel ist es, möglichst frühzeitig diejenigen Personen mit normalen Alterungsprozessen von denen mit LKS herauszufiltern.

Auch in dieser Arbeit konnte wieder bestätigt werden, dass bei LKS-Patienten durchaus typische Veränderungen auftreten, die eine LKS von gesundem Altern unterscheiden und somit für eine Früherkennung ausschlaggebend sein könnten oder mit denen man eine Prognose bezüglich des Zeitverlaufs bis zum Auftreten einer Demenz stellen könnte. Auch eine Verlaufsbeobachtung in diesem Bereich wäre sehr aufschlussreich.

Natürlich ist es notwendig, diese Untersuchungen noch mit einem größeren Patientengut durchzuführen, um die Ergebnisse zu verifizieren und genaue Standards für die exakte Diagnostik festzulegen. Man darf auch die relativ aufwendigen Untersuchungsbedingungen, die

viel Zeit und auch Geld kosten, nicht vergessen, um diese möglicherweise effektiver zu gestalten.

Weiterhin besteht noch großer Forschungsbedarf, um die nicht-invasive fMRT tatsächlich als eine geeignete Methode der Früherkennung bei AD zu etablieren.

So könnte frühzeitig mit einer Therapie begonnen werden, die zumindest das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamen oder die Symptomatik verbessern könnte.

Die vorliegende Studie zeigte einen signifikanten Unterschied in der Funktion, nicht jedoch im Volumen der einzelnen Hirnregionen. Da bisherige Daten hinsichtlich Hippocampus-Volumen und Gedächtnisleistung variieren und diese nur selten einen Zusammenhang darstellen, können funktionelle Daten eine wichtige Zusatzinformation bieten.

## **6 Zusammenfassung**

### *Hintergrund*

Diese Studie wurde durchgeführt, um Unterschiede in der zerebralen Aktivierung bei visuellen Arbeitsgedächtnisaufgaben in den verschiedenen Gruppen der jungen und alten gesunden Probanden sowie der LKS-Patienten herauszuarbeiten. Des Weiteren sollte dargestellt werden, inwiefern die Atrophie auf Grund des Alterns oder auch der beginnenden Demenz einen Einfluss hat.

### *Methoden*

Bei jeweils sieben Probanden bzw. Patienten aus den unterschiedlichen Gruppen wurde eine funktionelle Magnetresonanztomographie durchgeführt, während der sie visuelle Arbeitsgedächtnisaufgaben lösen mussten. Es wurde zunächst ein Gesicht gezeigt und im nächsten Schritt wurden zwei Gesichter auf die Leinwand projiziert, bei denen die Probanden bzw. Patienten entscheiden mussten, welches das bereits vorher gesehene war. Je nachdem sollten sie die Taste in der dementsprechenden Hand drücken.

Dann wurden statistische parametrische Karten des Gehirns erstellt, die die Gehirnaktivität der jeweiligen Gruppen zeigten, und ebenfalls Karten, welche die Unterschiede zwischen den jeweiligen Gruppen darstellten.

### *Ziele*

Ziele der Studie waren, die Gehirnaktivierungen von jungen und alten gesunden Kontrollen sowie von LKS-Patienten während einer visuellen Arbeitsgedächtnisaufgabe zu untersuchen und Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen zu finden.

### *Ergebnisse*

In der Gruppe der jungen gesunden Probanden wurden die Hauptaktivierungen im präfrontalen Cortex sowie im Gyrus fusiforme gefunden. Dabei zeigte sich eine eindeutige rechtshemiphrische Lateralisierung, welche für visuelle Arbeitsgedächtnisaufgaben typisch ist.

Die Gruppe der alten gesunden Probanden zeigte Aktivierungen in ähnlichen Arealen, es konnte jedoch keine eindeutige Lateralisierung mehr beobachtet werden, was durch das HAROLD-Phänomen erklärbar ist, einem Prozess des normalen Alterns.

Bei den LKS-Patienten zeigten sich auch wieder die oben genannten Areale aktiviert, jedoch mussten diese Patienten auf Grund ihrer bestehenden kognitiven Einbußen auch noch andere Areale rekrutieren, um die Aufgaben entsprechend lösen zu können.

Hinsichtlich der Volumetrie konnte in der vorliegenden Studie für diese frühe Demenzform der LKS-Patienten keine signifikante Volumenminderung in den entsprechenden Hirnarealen konstatiert werden.

#### *Ausblick*

Mit dieser Studie gelang es, eindeutige Aktivierungsunterschiede in den verschiedenen Gruppen darzustellen. Die Unterschiede waren funktioneller, nicht struktureller Natur. Das Verständnis der pathophysiologischen Prozesse im Rahmen einer Frühform der Alzheimer Demenz ist die Grundvoraussetzung zur Etablierung der bildgebenden Früherkennung.

## Literaturverzeichnis

1. Petrella JR, Coleman RE, Doraiswamy PM. Neuroimaging and early diagnosis of Alzheimer disease: a look to the future. *Radiology* 2003; 226:315-336.
2. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, Nordberg A, Backman L, Albert M, Almkvist O, Arai H, Basun H, Blennow K, de Leon M, DeCarli C, Erkinjuntti T, Giacobini E, Graff C, Hardy J, Jack C, Jorm A, Ritchie K, van Duijn C, Visser P, Petersen RC. Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med* 2004; 256:240-246.
3. Ganguli M, Dodge HH, Shen C, DeKosky ST. Mild cognitive impairment, amnesic type: an epidemiologic study. *Neurology* 2004; 63:115-121.
4. Busse A, Hensel A, Guhne U, Angermeyer MC, Riedel-Heller SG. Mild cognitive impairment: long-term course of four clinical subtypes. *Neurology* 2006; 67:2176-2185.
5. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999; 56:303-308.
6. Guericke-Universität Magdeburg MF. <http://www.med.uni-magde-burg.de/kfg/de/alterstudie.html>. In.
7. Scahill RI, Frost C, Jenkins R, Whitwell JL, Rossor MN, Fox NC. A longitudinal study of brain volume changes in normal aging using serial registered magnetic resonance imaging. *Arch Neurol* 2003; 60:989-994.
8. Trey Hedden JDEG. Healthy and pathological processes in adult development: new evidence from neuroimaging of the aging brain. *Current Opinion in Neurology*. 2005; 18(6):740-747.

9. Dolcos F, Rice HJ, Cabeza R. Hemispheric asymmetry and aging: right hemisphere decline or asymmetry reduction. *Neurosci Biobehav Rev* 2002; 26:819-825.
10. Bellis TJ, Nicol T, Kraus N. Aging affects hemispheric asymmetry in the neural representation of speech sounds. *J Neurosci* 2000; 20:791-797.
11. Reuter-Lorenz PS, Stanczak L, Miller A. Neural Recruitment and Cognitive Aging: Two Hemispheres Are Better Than One, Especially as You Age. *Psychol Sci* 1999; 10:6.
12. Smith EE, Jonides J. Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science* 1999; 283:1657-1661.
13. Reuter-Lorenz PA, Jonides J, Smith EE, Hartley A, Miller A, Marshuetz C, Koeppe RA. Age differences in the frontal lateralization of verbal and spatial working memory revealed by PET. *J Cogn Neurosci* 2000; 12:174-187.
14. Cabeza R, Anderson ND, Locantore JK, McIntosh AR. Aging gracefully: compensatory brain activity in high-performing older adults. *Neuroimage* 2002; 17:1394-1402.
15. Rajah MN, D'Esposito M. Region-specific changes in prefrontal function with age: a review of PET and fMRI studies on working and episodic memory. *Brain* 2005; 128:1964-1983.
16. Taoka T, Iwasaki S, Uchida H, Fukusumi A, Nakagawa H, Kichikawa K, Takayama K, Yoshioka T, Takewa M, Ohishi H. Age correlation of the time lag in signal change on EPI-fMRI. *J Comput Assist Tomogr* 1998; 22:514-517.
17. Ross MH, Yurgelun-Todd DA, Renshaw PF, Maas LC, Mendelson JH, Mello NK, Cohen BM, Levin JM. Age-related reduction in functional MRI response to photic stimulation. *Neurology* 1997; 48:173-176.
18. Leinsinger G, Born C, Meindl T, Bokde AL, Britsch S, Lopez-Bayo P, Teipel SJ, Moller HJ, Hampel H, Reiser MF. Age-dependent differences in human brain activity

- using a face- and location-matching task: an FMRI study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 24:235-246.
19. Kalaria RN. Cerebral vessels in ageing and Alzheimer's disease. *Pharmacol Ther* 1996; 72:193-214.
  20. D'Esposito M, Zarahn E, Aguirre GK, Rypma B. The effect of normal aging on the coupling of neural activity to the bold hemodynamic response. *Neuroimage* 1999; 10:6-14.
  21. Kaye JA, Swihart T, Howieson D, Dame A, Moore MM, Karnos T, Camicioli R, Ball M, Oken B, Sexton G. Volume loss of the hippocampus and temporal lobe in healthy elderly persons destined to develop dementia. *Neurology* 1997; 48:1297-1304.
  22. Grady CL, McIntosh AR, Craik FI. Age-related differences in the functional connectivity of the hippocampus during memory encoding. *Hippocampus* 2003; 13:572-586.
  23. Jack CR, Jr., Petersen RC, Xu YC, Waring SC, O'Brien PC, Tangalos EG, Smith GE, Ivnik RJ, Kokmen E. Medial temporal atrophy on MRI in normal aging and very mild Alzheimer's disease. *Neurology* 1997; 49:786-794.
  24. Mueller EA, Moore MM, Kerr DC, Sexton G, Camicioli RM, Howieson DB, Quinn JF, Kaye JA. Brain volume preserved in healthy elderly through the eleventh decade. *Neurology* 1998; 51:1555-1562.
  25. Laakso MP, Soininen H, Partanen K, Lehtovirta M, Hallikainen M, Hanninen T, Helkala EL, Vainio P, Riekkinen PJ, Sr. MRI of the hippocampus in Alzheimer's disease: sensitivity, specificity, and analysis of the incorrectly classified subjects. *Neurobiol Aging* 1998; 19:23-31.
  26. D'Esposito M, Deouell LY, Gazzaley A. Alterations in the BOLD fMRI signal with ageing and disease: a challenge for neuroimaging. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4:863-872.

27. Grady CL, Bernstein LJ, Beig S, Siegenthaler AL. The effects of encoding task on age-related differences in the functional neuroanatomy of face memory. *Psychol Aging* 2002; 17:7-23.
28. Buckner RL. Memory and executive function in aging and AD: multiple factors that cause decline and reserve factors that compensate. *Neuron* 2004; 44:195-208.
29. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry* 1982; 140:566-572.
30. Kurz A, Diehl J, Riemenschneider M, Perneczky R, Lautenschlager N. [Mild cognitive disorder. Questions of definition, diagnosis, prognosis and therapy]. *Nervenarzt* 2004; 75:6-15.
31. Ritchie K, Artero S, Touchon J. Classification criteria for mild cognitive impairment: a population-based validation study. *Neurology* 2001; 56:37-42.
32. Fisk JD, Merry HR, Rockwood K. Variations in case definition affect prevalence but not outcomes of mild cognitive impairment. *Neurology* 2003; 61:1179-1184.
33. Collie A, Maruff P. The neuropsychology of preclinical Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurosci Biobehav Rev* 2000; 24:365-374.
34. Morris JC, Storandt M, Miller JP, McKeel DW, Price JL, Rubin EH, Berg L. Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2001; 58:397-405.
35. Larrieu S, Letenneur L, Orgogozo JM, Fabrigoule C, Amieva H, Le Carret N, Barberger-Gateau P, Dartigues JF. Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort. *Neurology* 2002; 59:1594-1599.
36. Winblad B, K. Palmer, M. Kivipelto, V. Jelic, L. Fratiglioni, L.-O. Wahlund, A., Nordberg LB, M. Albert, O. Almkvist, H. Arai, H. Basun, K. Blennow,, M. De Leon CD, T. Erkinjuntti, E. Giacobini, C. Graff, J. Hardy, C., Jack AJ, K. Ritchie, C. Van Duijn, M, P. Visser, and R. Petersen, P., Mild cognitive impairment - beyond contro-

- versies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Journal of Internal Medicine* 2004; 256: 140-146.
37. Daly E, D. Zaitchik, M. Copeland, J. Schmahmann, J. Gunther, and M. Albert. Predicting conversion to Alzheimer disease using standardized clinical information. *Arch Neurol* 2000; 57: 675-680.
  38. Petersen R, C. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity *Internal Medicine* 2004; 256: 183-194.
  39. Petersen RC. *Mild cognitive impairment: Aging to Alzheimer's Disease*. New York, 2003.
  40. Ott A, Breteler MM, van Harskamp F, Claus JJ, van der Cammen TJ, Grobbee DE, Hofman A. Prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia: association with education. The Rotterdam study. *BMJ* 1995; 310:970-973.
  41. Hock C, Nitsch RM. [Alzheimer dementia]. *Praxis (Bern 1994)* 2000; 89:529-540.
  42. C. Hock RMN. Die Alzheimer-Demenz. *Praxis* 2000; 89: 529-540.
  43. Selkoe DJ. Cell biology of the amyloid beta-protein precursor and the mechanism of Alzheimer's disease. *Annu Rev Cell Biol* 1994; 10, 373 - 403.
  44. Apostolova LG, Dinov ID, Dutton RA, Hayashi KM, Toga AW, Cummings JL, Thompson PM. 3D comparison of hippocampal atrophy in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain* 2006; 129:2867-2873.
  45. Bennett DA, Schneider JA, Bienias JL, Evans DA, Wilson RS. Mild cognitive impairment is related to Alzheimer disease pathology and cerebral infarctions. *Neurology* 2005; 64:834-841.
  46. Daly E ZD, Copeland M, Schmahmann J, Bunther J, Albert M. Predicting conversion to Alzheimer disease using standardized clinical information. *Arch Neurology* 2000; 57: 675-680.

47. Devanand DP FM, Gorlyn M, Moeller JR, Stern Y, . Questionable dementia: clinical course and predictors of outcome. *J Am Geriatr Soc* 1997; 45: 321-328.
48. Bowen J TL, McCormick W, McCurry SM, Larson EB. Progression to dementia in patients with isolated memory loss. *Lancet* 1997; 349: 763-765.
49. Flicker C FS, Reisberg B. Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia. *Neurology* 1991; 41: 1006-1009.
50. Killany RJ G-IT, Moss M, et al. Use of structural magnetic resonance imaging to predict who will get Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2000; 47:430-439.
51. Morris JC SM, Miller JP, Mc Keel DW, Price JL, Rubin EH, Berg L. Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. *Arch Neurology* 2001; 58: 397-405.
52. R. Perneczky SW, F. Reischies, K. P. Köhl, A. Kurz. Ein umfassendes Inventar für die Diagnostik und Verlaufsdokumentation von Demenzerkrankungen. *Nervenheilkunde* 2005; 24: 471-5.
53. Bozoki A, Giordani B, Heidebrink JL, Berent S, Foster NL. Mild cognitive impairments predict dementia in nondemented elderly patients with memory loss. *Arch Neurol* 2001; 58:411-416.
54. DeCarli C, D. Mungas, D. Harvey, B. Reed, M. Weiner, H. Chui, and W., Jagust. Memory impairment, but not cerebrovascular disease, predicts progression of MCI to dementia. . *Journal of Neurology* 2004; 63: 220-227.
55. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 2004; 256:183-194.
56. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12:189-198.

57. Crum RM, Anthony JC, Bassett SS, Folstein MF. Population-based norms for the Mini-Mental State Examination by age and educational level. *JAMA* 1993; 269:2386-2391.
58. Morris JC, Heyman A, Mohs RC, Hughes JP, van Belle G, Fillenbaum G, Mellits ED, Clark C. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 1989; 39:1159-1165.
59. Morris JC, Edland S, Clark C, Galasko D, Koss E, Mohs R, van Belle G, Fillenbaum G, Heyman A. The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD). Part IV. Rates of cognitive change in the longitudinal assessment of probable Alzheimer's disease. *Neurology* 1993; 43:2457-2465.
60. Smith EE, Jonides J. Neuroimaging analyses of human working memory. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95:12061-12068.
61. Yetkin FZ, Rosenberg RN, Weiner MF, Purdy PD, Cullum CM. FMRI of working memory in patients with mild cognitive impairment and probable Alzheimer's disease. *Eur Radiol* 2006; 16:193-206.
62. Baddeley A. The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends Cogn Sci* 2000; 4:417-423.
63. Baddeley A. The fractionation of working memory. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1996; Vol. 93, pp. 13468–13472.
64. D'Esposito M, Aguirre GK, Zarahn E, Ballard D, Shin RK, Lease J. Functional MRI studies of spatial and nonspatial working memory. *Brain Res Cogn Brain Res* 1998; 7:1-13.
65. Barch DM, Braver TS, Nystrom LE, Forman SD, Noll DC, Cohen JD. Dissociating working memory from task difficulty in human prefrontal cortex. *Neuropsychologia* 1997; 35:1373-1380.

66. Pauling L, Coryell CD. The Magnetic Properties and Structure of Hemoglobin, Oxyhemoglobin and Carbonmonoxyhemoglobin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1936; 22:210-216.
67. Ogawa S, Lee TM. Magnetic resonance imaging of blood vessels at high fields: in vivo and in vitro measurements and image simulation. *Magn Reson Med* 1990; 16:9-18.
68. Ogawa S, Lee TM, Nayak AS, Glynn P. Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magn Reson Med* 1990; 14:68-78.
69. Ogawa S, Tank DW, Menon R, Ellermann JM, Kim SG, Merkle H, Ugurbil K. Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89:5951-5955.
70. Budinger TF. Emerging nuclear magnetic resonance technologies. Health and safety. *Ann N Y Acad Sci* 1992; 649:1-18.
71. Joechel P. In: Ludwig-Maximilians-Universität, 2003; 97.
72. Hahn E. Spin Echoes. *Phys.Ref.* 1950; 80:580-594.
73. Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990; 87:9868-9872.
74. Wustenberg T, Giesel FL, Strasburger H. [Methodological principles for optimising functional MR experiments]. *Radiologe* 2005; 45:99-112.
75. Savoy R. *Encyclopedia of the Brain*: Academic Press, 2002.
76. 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* 2001; 58:1985-1992.
77. Kiehl K, T. Gray,. *Visual and Auditory Presentation Package (VAPP)*. In, 2001.

78. Boynton GM, Engel SA, Glover GH, Heeger DJ. Linear systems analysis of functional magnetic resonance imaging in human V1. *J Neurosci* 1996; 16:4207-4221.
79. Cohen MS. Parametric analysis of fMRI data using linear systems methods. *Neuroimage* 1997; 6:93-103.
80. Tae WS, Kim SS, Lee KU, Nam EC, Kim KW. Validation of hippocampal volumes measured using a manual method and two automated methods (FreeSurfer and IBASPM) in chronic major depressive disorder. *Neuroradiology* 2008; 50:569-581.
81. Sergent J, Ohta S, MacDonald B. Functional neuroanatomy of face and object processing. A positron emission tomography study. *Brain* 1992; 115 Pt 1:15-36.
82. Haxby JV, Hoffman EA, Gobbini MI. The distributed human neural system for face perception. *Trends Cogn Sci* 2000; 4:223-233.
83. Kanwisher N, Wojciulik E. Visual attention: insights from brain imaging. *Nat Rev Neurosci* 2000; 1:91-100.
84. Kanwisher N, McDermott J, Chun MM. The fusiform face area: a module in human extrastriate cortex specialized for face perception. *J Neurosci* 1997; 17:4302-4311.
85. Halgren E, Dale AM, Sereno MI, Tootell RB, Marinkovic K, Rosen BR. Location of human face-selective cortex with respect to retinotopic areas. *Hum Brain Mapp* 1999; 7:29-37.
86. Hautzel H, Mottaghy FM, Schmidt D, Zemb M, Shah NJ, Muller-Gartner HW, Krause BJ. Topographic segregation and convergence of verbal, object, shape and spatial working memory in humans. *Neurosci Lett* 2002; 323:156-160.
87. Teipel SJ, Bokde AL, Born C, Meindl T, Reiser M, Moller HJ, Hampel H. Morphological substrate of face matching in healthy ageing and mild cognitive impairment: a combined MRI-fMRI study. *Brain* 2007; 130:1745-1758.

88. Petrides M. Lateral prefrontal cortex: architectonic and functional organization. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2005; 360:781-795.
89. Mottaghy FM, Doring T, Muller-Gartner HW, Topper R, Krause BJ. Bilateral parieto-frontal network for verbal working memory: an interference approach using repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Eur J Neurosci* 2002; 16:1627-1632.
90. Bokde AL, Lopez-Bayo P, Meindl T, Pechler S, Born C, Faltraco F, Teipel SJ, Moller HJ, Hampel H. Functional connectivity of the fusiform gyrus during a face-matching task in subjects with mild cognitive impairment. *Brain* 2006; 129:1113-1124.
91. Gauthier I, Tarr MJ, Moylan J, Skudlarski P, Gore JC, Anderson AW. The fusiform "face area" is part of a network that processes faces at the individual level. *J Cogn Neurosci* 2000; 12:495-504.
92. Haxby JV, Gobbini MI, Furey ML, Ishai A, Schouten JL, Pietrini P. Distributed and overlapping representations of faces and objects in ventral temporal cortex. *Science* 2001; 293:2425-2430.
93. Clark VP, Keil K, Maisog JM, Courtney S, Ungerleider LG, Haxby JV. Functional magnetic resonance imaging of human visual cortex during face matching: a comparison with positron emission tomography. *Neuroimage* 1996; 4:1-15.
94. Lemon N, Manahan-Vaughan D. Dopamine D1/D5 receptors gate the acquisition of novel information through hippocampal long-term potentiation and long-term depression. *J Neurosci* 2006; 26:7723-7729.
95. Lippert H. *Lehrbuch Anatomie*, 2000.
96. Frodl T, Schaub A, Banac S, Charypar M, Jager M, Kummler P, Bottlender R, Zetzsche T, Born C, Leinsinger G, Reiser M, Moller HJ, Meisenzahl EM. Reduced hippocampal volume correlates with executive dysfunctioning in major depression. *J Psychiatry Neurosci* 2006; 31:316-323.

97. Dickerson BC, Salat DH, 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* 2004; 56:27-35.
98. Dickerson BC, Salat DH, Greve DN, 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* 2005; 65:404-411.
99. Trepel M. *Neuroanatomie: Struktur und Funktion*. München; Jena: Urban und Fischer Verlag, 1999.
100. Siedentopf C. <http://www.fmri-easy.de>. In, 2005.
101. Yousem DM, Yassa MA, Cristinzio C, Kusevic I, Mohamed M, Caffo BS, Bassett SS. Intelligence and medial temporal lobe function in older adults: a functional MR imaging-based investigation. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009; 30:1477-1481.
102. Moscovitch M, Winocur G. Frontal lobes, memory, and aging. *Ann N Y Acad Sci* 1995; 769:119-150.
103. Gazzaley A, Rissman J, D'Esposito M. Functional connectivity during working memory maintenance. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2004; 4:580-599.
104. Haxby JV, Horwitz B, Ungerleider LG, Maisog JM, Pietrini P, Grady CL. The functional organization of human extrastriate cortex: a PET-rCBF study of selective attention to faces and locations. *J Neurosci* 1994; 14:6336-6353.
105. Ikonomic MD, Mufson EJ, Wu J, Bennett DA, DeKosky ST. Reduction of choline acetyltransferase activity in primary visual cortex in mild to moderate Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 2005; 62:425-430.
106. du Boisgueheneuc F, Levy R, Volle E, Seassau M, Duffau H, Kinkingnehun S, Samson Y, Zhang S, Dubois B. Functions of the left superior frontal gyrus in humans: a lesion study. *Brain* 2006; 129:3315-3328.

107. Kiriyaama I, Miki H, Kikuchi K, Ohue S, Matsuda S, Mochizuki T. Topographic analysis of the inferior parietal lobule in high-resolution 3D MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009; 30:520-524.
108. 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 CR, Jr. Comparison of memory fMRI response among normal, MCI, and Alzheimer's patients. *Neurology* 2003; 61:500-506.
109. Shannon BJ, Buckner RL. Functional-anatomic correlates of memory retrieval that suggest nontraditional processing roles for multiple distinct regions within posterior parietal cortex. *J Neurosci* 2004; 24:10084-10092.
110. Shannon BJ, Buckner RL. Functional-anatomic correlates of memory retrieval that suggest non-traditional processing roles for multiple distinct within posterior parietal cortex. *J Neurosci* 2004; 24:10084-10092.
111. Maguire EA, Frith CD, Cipolotti L. Distinct neural systems for the encoding and recognition of topography and faces. *Neuroimage* 2001; 13:743-750.
112. Maddock RJ, Garrett AS, Buonocore MH. Remembering familiar people: the posterior cingulate cortex and autobiographical memory retrieval. *Neuroscience* 2001; 104:667-676.
113. Shah NJ, Marshall JC, Zafiris O, Schwab A, Zilles K, Markowitsch HJ, Fink GR. The neural correlates of person familiarity. A functional magnetic resonance imaging study with clinical implications. *Brain* 2001; 124:804-815.
114. Starr JM, Loeffler B, Abousleiman Y, Simonotto E, Marshall I, Goddard N, Wardlaw JM. Episodic and semantic memory tasks activate different brain regions in Alzheimer disease. *Neurology* 2005; 65:266-269.
115. Logan JM, Sanders AL, Snyder AZ, Morris JC, Buckner RL. Under-recruitment and nonselective recruitment: dissociable neural mechanisms associated with aging. *Neuron* 2002; 33:827-840.

116. Prvulovic D, Van de Ven V, Sack AT, Maurer K, Linden DE. Functional activation imaging in aging and dementia. *Psychiatry Res* 2005; 140:97-113.
117. Karas GB, Scheltens P, Rombouts SA, Visser PJ, van Schijndel RA, Fox NC, Barkhof F. Global and local gray matter loss in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuroimage* 2004; 23:708-716.
118. Guo X, Wang Z, Li K, Li Z, Qi Z, Jin Z, Yao L, Chen K. Voxel-based assessment of gray and white matter volumes in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*; 468:146-150.
119. Good CD, Scahill RI, Fox NC, Ashburner J, Friston KJ, Chan D, Crum WR, Rossor MN, Frackowiak RS. Automatic differentiation of anatomical patterns in the human brain: validation with studies of degenerative dementias. *Neuroimage* 2002; 17:29-46.
120. Ridha BH, Symms MR, Tozer DJ, Stockton KC, Frost C, Siddique MM, Lewis EB, MacManus DG, Boulby PA, Barker GJ, Rossor MN, Fox NC, Tofts PS. Magnetization transfer ratio in Alzheimer disease: comparison with volumetric measurements. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007; 28:965-970.
121. Callen DJ, Black SE, Gao F, Caldwell CB, Szalai JP. Beyond the hippocampus: MRI volumetry confirms widespread limbic atrophy in AD. *Neurology* 2001; 57:1669-1674.
122. Du AT, Schuff N, Amend D, Laakso MP, Hsu YY, Jagust WJ, Yaffe K, Kramer JH, Reed B, Norman D, Chui HC, Weiner MW. Magnetic resonance imaging of the entorhinal cortex and hippocampus in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71:441-447.
123. Mega MS, Small GW, Xu ML, Felix J, Manese M, Tran NP, Dailey JI, Ercoli LM, Bookheimer SY, Toga AW. Hippocampal atrophy in persons with age-associated memory impairment: volumetry within a common space. *Psychosom Med* 2002; 64:487-492.

124. Petersen RC, Jack CR, Jr., Xu YC, Waring SC, O'Brien PC, Smith GE, Ivnik RJ, Tangalos EG, Boeve BF, Kokmen E. Memory and MRI-based hippocampal volumes in aging and AD. *Neurology* 2000; 54:581-587.

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: prozentuale Verteilung der verschiedenen Demenzformen .....	1
Abbildung 2: möglicher zeitlicher Verlauf der AD (aus (1)).....	7
Abbildung 3: Definition CDR.....	8
Abbildung 4: Mayo-Kriterien für LKS (nach (55)) .....	9
Abbildung 5: Minimal Status Test .....	11
Abbildung 6:	
a) Kernspins ohne äußeres Magnetfeld: Die unausgerichteten Dipole neutralisieren sich.	
b) Kernspins unter dem Einfluss eines äußeren Magnetfelds: Die Dipole richten sich parallel oder antiparallel aus. Da die parallelen überwiegen, bewirkt dies eine Nettomagnetisierung M (aus (71)) .....	17
Abbildung 7: Darstellung der Präzessionsbewegung entlang des Magnetfeldes (aus (71)) ....	18
Abbildung 8: Paradigma - Wechsel zwischen Ruhe und Arbeitsgedächtnisaufgaben.....	20
Abbildung 9: Darstellung des Paradigmas .....	25
Abbildung 10: Antwort-Tasten .....	26
Abbildung 11: Versuchsaufbau .....	27
Abbildung 12: Übertragung in das Talairach-Koordinatensystem .....	30
Abbildung 13: Alignement.....	31
Abbildung 14: Aktivierungen der jungen Probanden .....	36
Abbildung 15: Aktivierungen der alten gesunden Probanden .....	37
Abbildung 16: Aktivierungen der LKS-Patienten.....	39
Abbildung 17: Unterschiede in der Aktivierung zwischen alten gesunden und jungen Probanden .....	40
Abbildung 18: Unterschiede der Aktivierungen zwischen jungen und alten gesunden Probanden .....	41
Abbildung 19: Unterschiede der Aktivierungen zwischen LKS-Patienten und alten gesunden Probanden .....	43
Abbildung 20: Unterschiede in der Aktivierung zwischen jungen Probanden und LKS-Patienten .....	43
Abbildung 21: Unterschiede in der Aktivierung zwischen LKS-Patienten und jungen Probanden .....	44

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ergebnisse MMSE der jungen gesunden Probanden .....	35
Tabelle 2: Aktivierungen der jungen Probanden, FDR 0,05 .....	35
Tabelle 3: Ergebnisse CERAD der alten gesunden Probanden.....	36
Tabelle 4: Aktivierungen der alten gesunden Probanden, FDR 0,05 .....	37
Tabelle 5: Ergebnisse CERAD der LKS-Patienten .....	38
Tabelle 6: Aktivierungen der Patienten mit LKS, FDR 0,05 .....	39
Tabelle 7: Aktivierungen der alten gesunden versus jungen Probanden, FDR 0,05.....	40
Tabelle 8: Aktivierungen junge versus alte gesunde Probanden, FDR 0,05 .....	41
Tabelle 9: Aktivierungen alte gesunde Probanden versus LKS-Patienten, FDR 0,05 .....	42
Tabelle 10: Aktivierungen LKS-Patienten versus alte gesunde Probanden, FDR 0,05 .....	42
Tabelle 11: Aktivierungen junge Probanden versus LKS-Patienten, FDR 0,05 .....	43
Tabelle 12: Aktivierungen der LKS-Patienten versus junge Probanden, FDR 0,05 .....	44
Tabelle 13: Ergebnisse der Volumetrie rechte Hemisphäre mit T-Test, MW = Mittelwert ....	46
Tabelle 14: Ergebnisse der Volumetrie linke Hemisphäre mit T-Test, MW = Mittelwert .....	46

## **Danksagung**

Bei dieser Arbeit habe ich viel Unterstützung erfahren. Ganz herzlich möchte ich mich bei allen bedanken, die zum Entstehen und Gelingen dieser Dissertation beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt dem Direktor des Instituts für Klinische Radiologie Prof. Dr. Dr. h.c. M. Reiser für die Betreuung als Doktorvater und die Bereitschaft, diese Studie in seinem Institut zu ermöglichen.

Weiterhin gilt mein großer Dank meinem Betreuer PD Dr. med. Thomas Meindl für die intensive Unterstützung und Hilfe, die er mir in vielen richtungweisenden und eingehenden Gesprächen vermittelt hat. Dies war unschätzbar wertvoll für mich und die vorliegende Arbeit.

Auch bei den Kolleginnen und Kollegen des radiologischen Instituts der Universität München bedanke ich mich für die große Hilfe bei der Durchführung der fMRT-Aufnahmen, ebenso bei den Kollegen der Abteilung für Psychotherapie und Psychologie Arun Bokde für die Hilfe im technischen Bereich und die Durchführung des computergestützten Paradigmas und bei Michaela Karmann, die viele Abende mit uns am MRT-Gerät verbracht hat.

Vielen Dank an Dr. med. Dominik Morhard, der mir bei der Auswertung der Volumetrie den richtigen Weg gewiesen hat.

Außerdem möchte ich meinem lieben Mann Peter sowie meiner Familie und meinen Freunden danken, die mich immer wieder motiviert und mir mit Rat und Tat zur Seite gestanden haben. Ohne sie wäre ich nie so weit gekommen!

Nicht zuletzt ein großes Dankeschön an alle Probanden und Patienten, die sich so bereitwillig für diese Studie zur Verfügung gestellt haben.

## **Erklärung der eigenständigen Fertigstellung**

Hiermit versichere ich, die vorliegende Arbeit eigenständig und mit keinen anderen als den angegebenen Quellen und Hilfsmitteln fertig gestellt zu haben. Zitate habe ich kenntlich gemacht. Ich habe die Dissertation in der vorgelegten oder in einer ähnlichen Form noch bei keiner anderen Institution eingereicht.

Augsburg, im Dezember 2010

Simone Eser