

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Ludwig-Maximilians Universität München

Vorstand: Prof. Dr. H.-J. Möller

Dissektion des gesamten medialen Temporallappens bei der Alzheimer-
Demenz: eine MRT basierte neuroanatomisch-klinische Untersuchung

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
An der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Manoela Rocha Unold
aus Rio de Janeiro
2007

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Univ. Prof. Dr. med. Harald Hampel

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. Brückmann

Mitbetreuung durch den
promovieren Mitarbeiter: Dr. med. S. Teipel, Dr.rer.nat. J. Prüßner

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 21.06.2007

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG.....	1
1.1	Demenz vom Alzheimer-Typ.....	1
1.1.1	Allgemeines	1
1.1.2	Epidemiologie	1
1.1.3	Ätiologie und Pathogenese	3
1.1.4	Klinisches Bild der AD.....	5
1.1.5	Diagnose der AD.....	6
1.1.6	Medialtemporallappen (MTL) und AD	9
1.2	Anatomie des Medialen Temporallappens (MTL)	13
1.2.1	Hippocampus (HC)	13
1.2.2	Amygdala (AG)	16
1.2.3	Gyrus parahippocampalis (PHG)	17
1.2.4	Perirhinalkortex (PRC).....	19
1.2.5	Entorhinalkortex (ERC).....	19
1.2.6	Parahippocampalkortex (PHC)	20
1.2.7	MRT Befunde bei Alzheimer Demenz.....	20
1.3	Hypothesen und Untersuchungsziele.....	21
1.3.1	Hypothesen.....	21
1.3.2	Untersuchungsziele	21
2	Methoden	23
2.1	Patienten und Kontrollpersonen	23
2.2	Untersuchungsmethoden	24
2.2.1	Magnetresonanztomographie (MRT)	24
2.3	Datenauswertung	29
2.3.1	Präprozessierung der MRT-Aufnahmen (Transformation)	29
2.3.2	Vermessung der MTL-Strukturen.....	31
2.4	Statistische Analyse	48
3	Ergebnisse	52
3.1	Gruppenparameter.....	52
3.2	Reliabilität der Vermessungsmethode.....	52
3.3	Kovarianzanalyse.....	53

3.4	Atrophie der MTL-Strukturen	56
3.5	Logistische Regressionsanalysen zur Bestimmung der Sensitivität und Spezifität.....	63
4	Diskussion	66
4.1	Ergebniszusammenfassung	66
4.2	Reliabilität der Messmethode	67
4.3	Grad der Atrophie der Strukturen des MTL von AD-Patienten im Vergleich zu Kontrollpersonen.....	67
4.4	Korrelation zwischen der Atrophie der Strukturen des MTL und Alter, kognitiver Beeinträchtigung, Geschlecht und ApoE-Genotyp.....	73
4.4.1	Korrelation zwischen dem Grad der Atrophie und dem Alter.....	73
4.4.2	Korrelation zwischen dem Grad der Atrophie und dem Grad der kognitiven Beeinträchtigung.....	74
4.4.3	Korrelation zwischen dem Grad der Atrophie und dem Geschlecht	75
4.4.4	Korrelation zwischen dem Grad der Atrophie und dem ApoE-Genotyp.....	76
4.5	Vergleich der diagnostischen Genauigkeit der verschiedenen Substrukturen des MTL	76
4.6	Zusammenfassung und Ausblick.....	80
5	Zusammenfassung	82
6	Literaturverzeichnis.....	83
7	Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen	100
8	Verzeichnis der Abbildungen	101
9	Verzeichnis der Tabellen	103
10	Danksagung.....	104
11	Publikation zu dem Thema.....	105
12	Lebenslauf	106

1 EINLEITUNG

1.1 Demenz vom Alzheimer-Typ

1.1.1 Allgemeines

Die Demenz vom Alzheimer-Typ (AD) ist die häufigste Ursache einer Demenz im Alter. Die AD ist eine degenerative zerebrale Erkrankung, deren erstes Symptom eine schleichend zunehmende Vergesslichkeit ist. Diese Erkrankung wurde von Alois Alzheimer (1864-1915) bereits 1906 (Alzheimer, 1906; Alzheimer, 1911) beschrieben.

1.1.2 Epidemiologie

60 bis 70 % aller Demenzen im Alter haben eine AD als Ursache. Die Prävalenz der AD in den USA liegt bei ca. 2,3 Millionen (Cummings & Cole, 2002). In Deutschland wird die Prävalenz auf 765.000 bis 1 Million geschätzt. Gleichaltrige Männer und Frauen zeigen keine Unterschiede in der Erkrankungshäufigkeit. Der Anteil der erkrankten Frauen ist jedoch aufgrund ihrer höheren Lebenserwartung sowie, speziell in Europa, aufgrund der Sterberate der männlichen Bevölkerung in den Weltkriegen deutlich größer (Yoshitake, 1995, Gao et al., 1998; Jorm und Jolly, 1998; Launer et al., 1999, Mahlberg & Gutzmann, 2005). Nach Rocca et al. (Rocca et al., 1998) liegt die Inzidenzrate bei 1% in der Altenbevölkerung (über 65 Jahre alt). Die Inzidenz in Deutschland beträgt ca. 115.000 neue Fälle pro Jahr (Launer et al., 1999). Wenn diese Tendenz anhält, wird sich die Anzahl der Erkrankten auf der Basis der momentan vorhandenen Daten voraussichtlich vervierfachen, insbesondere aufgrund des absehbaren Anstieges des Anteils der älteren Menschen in der Bevölkerung.

Nach dem sechzigsten Lebensjahr verdoppelt sich die Prävalenz der AD jedes fünfte Jahr. Im Alter zwischen 60-64 Jahren beträgt sie 1 %, bei Überschreitung des 85. Lebensjahres bereits 40 % (Strauss et al., 1999).

In den USA betragen die Kranken- und Pflegekosten im Schnitt 174.000 USD pro Patient. AD ist dort die drittteuerste Krankheit, nach Herzerkrankung und Krebs (Rice, 1993; *U.S. Food and Drug Admn.*, 2001; Fox, 2001). Nach Ernst & Hay (Ernst & Hay, 1994) beliefen sich für das Jahr 1991 allein die Pflegekosten auf 20 Milliarden USD und die Gesamtkosten auf 76,3 Milliarden USD. Max (Max, 1993) beziffert den Anteil der häuslichen Pflegekosten dabei sogar auf 47.000 USD pro Patient und Jahr.

In Deutschland belaufen sich die Kosten für die Pflege eines Alzheimer-Kranken auf durchschnittlich knapp 44.000 Euro pro Jahr (Hallauer et al., 2000).

Risikofaktoren:

Der bedeutsamste Risikofaktor der AD ist das Alter. Das Vorliegen leichter kognitiver Störungen (Linn et al. 1995, Petersen et al. 1997) und eine positive Familienanamnese sowie das Vorliegen eines ApoE ϵ 4-Allels (Urakami et al., 1998) sind andere wichtige Faktoren, die das Risiko einer AD erhöhen.

Nach mehreren Studien gab es eine niedrigere Prävalenz von AD bei Patienten mit einem höheren Ausbildungsniveau (Zhang et al., 1990, Rocca et al., 1990, Katzman, 1993, Friedland, 1993 und Ott et al, 1995). Das Vorliegen eines Schädelhirntraumas hat anderen Studien zufolge einen signifikanten Zusammenhang mit AD (Mortimer et al. 1991, *Canadian Study of Health and Aging* 1994, Callahan et al. 1996).

Nach vielen Studien (Tang et al., 1996, Kawas et al., 1997, Baldereschi et al., 1998, Jacobs et al., 1998, Waring et al., 1999) wird deutlich, dass Frauen, die eine Östrogensubstitutionstherapie nach der Menopause erhielten, ein niedrigeres Risiko haben, an AD zu erkranken.

1.1.3 Ätiologie und Pathogenese

Das neuropathologische Bild der Alzheimer Demenz ist gekennzeichnet durch senile Plaques (Alzheimer, 1911; Neve und Robakis, 1998) und neurofibrilläre Bündel (Spillantini & Goedert, 1998).

Bei den neurofibrillären Bündeln handeln es sich um neurofibrilläre Strukturen aus paarigen, spiralförmigen Proteinsträngen, die sich konzentriert in den Pyramidenzellen des Neokortex, des Hippocampus (Arriagada et al., 1992), der Amygdala, im Entorhinalkortex, aber auch in den Raphe-Kernen im Hirnstamm befinden.

Sie sind zwar typisch für die AD, aber nicht auf diese beschränkt, sondern kommen auch bei progressiver supranuklearer Paralyse und postenzephalitischer Parkinson-Erkrankung vor (Robbins, 1999).

Die senilen Plaques sind Proteinablagerungen, die hauptsächlich im Hippocampus, in der Amygdala und im Neokortex vorkommen, wobei jedoch nach Robbins (Robbins, 1999) der primär motorische und der sensorische Kortex relativ ausgespart bleiben.

Nach den aktuellen Kriterien für die pathologische Diagnose der AD ist das Vorliegen von neurofibrillären Bündeln und senilen Plaques in einer bestimmten Quantität erforderlich, da Fibrillen und senile Plaques nicht nur bei der AD, sondern auch bei anderen Erkrankungen des Gehirns sowie beim normalen Alterungsprozess vorkommen. Die Anzahl der senilen Plaques lassen sich mit hoher Genauigkeit mit dem Alter der untersuchten Personen korrelieren (Knopman et al., 2001).

Der neuropathologische Prozess der AD beginnt schon Jahre vor den Symptomen (Grady et al, 1988, Teipel et al., 2003). Nach Braak und Braak (Braak & Braak, 1997) wurden bereits im dritten Lebensjahrzehnt neurofibrilläre Veränderungen gefunden, die typisch für das vorklinische Stadium der AD sind.

Im fortgeschrittenen Stadium der AD liegt im Gehirn eine ausgeprägte temporoparietale und frontale Atrophie vor. In Frühstadien kann die Hirnatrophie fehlen (Mumenthaler & Mattle, 2002).

5-10% aller Alzheimer-Erkrankten weisen genetische Mutationen, die ursächlich mit der AD in Verbindung gebracht werden, auf. Aufgrund dieser Tatsache konnte bei Verwandten ersten Grades dieser Gruppe ebenfalls häufiger eine Erkrankung im frühen oder späten Erkrankungsstadium (Hampel et al., 2002; Rocchi A. et al., 2003) festgestellt werden. In den letzten Jahren wurden in diesem Zusammenhang verschiedene autosomal dominant vererbte Genmutationen identifiziert. Zu dieser Gruppe zählen zirka 70 % aller an der familiären Form der AD leidenden Patienten. Diese weisen Mutationen des Präsenilin-1 Gens auf Chromosom 14 auf. Die anderen festgestellten genetischen Veränderungen sind unter anderem Genorte auf Chromosom 1 (Präsenilin 1), Chromosom 2 (Präsenilin 2) und Chromosom 21 (Amyloid-

Precursor-Protein, APP) (Ciarleglio et al., 2003, Rocchi et al., 2003, Ermak & Davies, 2002).

Die große Mehrheit der AD-Patienten - zirka 90 % aller Fälle - leidet an sporadischen Formen. Das bedeutet, dass sich bei diesem Personenkreis keine evidente familiäre Häufung ergibt (Kowalska et al., 2003).

1.1.4 Klinisches Bild der AD

Als erstes Symptom zeigt sich eine schleichend zunehmende Vergesslichkeit und Orientierungsstörungen, die sehr häufig fälschlicherweise auf das fortgeschrittene Alter zurückgeführt werden. (Petersen et al., 1994).

Im mittelschweren Stadium ist ein zunehmender Verlust der geistigen Fähigkeiten und eine eingeschränkte Selbstständigkeit festzustellen (Reisberg et al., 1992). Die Patienten leiden dann häufig unter schwindender Rechen- und Problemlösungsfähigkeit (Small et al. 1997), zeitlicher und örtlicher Desorientierung, Sprachstörungen und Vernachlässigung der Hygiene (Petersen, 1998).

Neben kognitiven Störungen weisen Demenz-Patienten zusätzliche psychopathologische Symptome auf, darunter verbale und physische Aggressivität, Störungen im Tag-Nacht-Rhythmus, Antriebsstörungen und psychotische Symptome. Wahnzustände, Wahrnehmungsstörungen, affektive Störungen wie depressive (Oppenheim, 1994) oder dysphorische Verstimmungen, Angst (Rubin & Kinscherf, 1989), Reizbarkeit, Störungen der Psychomotorik und des Psychovegetativismus, inadäquates So-

zialverhalten, Enthemmung und Persönlichkeitsveränderungen können bei solchen Patienten ebenfalls beobachtet werden (Hampel et al., 2003). Apraktische Störungen können schon bei Frühstadien der Erkrankung auftreten und bei den mittleren Stadien leiden schon die Hälfte der Patienten daran (Edwards et al., 1991).

Das schwere Stadium der Erkrankung ist gekennzeichnet durch Verlust der Alltagskompetenz mit völliger Pflegeabhängigkeit. Gedächtniszerfall auch des Altgedächtnisses, mangelnde persönliche Orientierung, Sprachzerfall (Berg & Morris, 1994), Agnosie und Inkontinenz werden beobachtet. Der Erkrankte ist nicht mehr in der Lage, Sätze zu formulieren oder seine Angehörigen zu erkennen.

Die Reaktionen der Patienten auf die Erkrankung sind ganz unterschiedlich. Manche von ihnen bemerken die vorliegende Störung nicht, andere wiederum erkennen die eigenen Defizite und reagieren depressiv bis hin zur Suizidalität. Andere Patienten erkennen zwar die Defizite, überspielen diese aber und erscheinen eher unangemessen fröhlich (Fuchs et al., 2002). Der Tod bei Alzheimer-Erkrankten wird in den meisten Fällen durch Infektionskrankheiten (Aspirationspneumonie) verursacht oder hat andere unspezifische Ursachen (Maurer et al., 1993).

1.1.5 Diagnose der AD

Da die deutsche Bevölkerung älter wird und die Demenz-Prävalenz mit dem Alter steigt, steigt auch die Anzahl der Erkrankten. Zirka 65% aller Demenz-Erkrankten leiden an der Demenz vom Alzheimer-Typ (Ott et al., 1995). Die möglichst frühe Diagnose demenzieller Erkrankungen ist hinsichtlich einer geeigneten Behandlung sehr

wichtig und bringt daneben auch der Gesellschaft ökonomische Vorteile, da durch einen möglichst frühen Behandlungsbeginn der Zeitpunkt eines erhöhten Pflegeaufwandes herausgezögert werden kann (Leifer, 2003).

Es gibt bis jetzt keinen einzelnen krankheitsdefinierenden Marker. Aus diesem Grund ergibt sich die Diagnose aus der Kombination von klinischem Bild und bildgebenden Verfahren, Laboruntersuchungen sowie neuropsychologischen und neurophysiologischen Untersuchungen (Hampel et al., 2003). Andere Demenzursachen, die sich ursächlich behandeln lassen, müssen zuerst ausgeschlossen werden (André, 1998).

Andere wichtigen Demenzursachen (Conn et al., 1997) sind:

Intrakraniell raumfordernd:

- Subdurales Hämatom
- Hirntumoren

Infektiös/Entzündlich:

- Neurosyphilis
- HIV-Infektion
- Herpes-Enzephalitis

Endokrin/Metabolisch/Toxisch:

- Hypothyreose
- Vitamin B12-Mangel
- Urämische Enzephalopathie
- Hepatische Enzephalopathie

Zerebrovaskulär:

- Multiple Infarkte
- Morbus Binswanger

Primär-Neurodegenerativ:

- Lewy-Körper-Demenz
- Demenz bei Morbus Parkinson
- Progressive supranukleäre Blickparese
- Huntington-Krankheit
- Fronto-temporale Lobärotrophie

Tabelle 1.1: Diagnostische Kriterien der Demenzen vom Alzheimer-Typ

nach ICD-10 (Weltgesundheitsorganisation 1991)	nach DSM-IV (American Psychiatric Association 1994)
<ul style="list-style-type: none">• Abnahme des Gedächtnisses und des Denkvermögens, der Urteilskraft, des Ideenflusses und der Informationsverarbeitung• Schleichender Beginn mit langsamer Verschlechterung• Fehlen klinischer Hinweise oder spezieller Untersuchungsbefunde, die auf eine andere Demenzursache hinweisen• Fehlen eines plötzlich apoplektischen Beginns oder neurologischer Herdzeichen (solche Phänomene können später hinzukommen)• Dauer der Symptome seit mindestens sechs Monaten	<ul style="list-style-type: none">• Nachweis einer Gedächtnisstörung und mindestens eine der folgenden kognitiven Störungen: Aphasie, Apraxie, Agnosie, Störung der Exekutivfunktionen• Schleichender Beginn mit meist progredientem Verlauf und allmählicher Verschlechterung• Ausschluss aller anderen spezifischen Ursachen einer Demenz durch Anamnese, körperlichen Befund und technische Zusatzuntersuchungen

In der Tabelle 1.1 sind die diagnostischen Kriterien der AD nach ICD-10 und nach DSM-IV aufgelistet.

1.1.6 Medialtemporallappen (MTL) und AD

Es gibt zwei wesentliche Aspekte die eine Beeinflussung des medialen Temporallappens durch die Alzheimer Demenz stützen:

a) Gedächtnisbeeinträchtigung bei der Demenz vom Alzheimer Typ und Funktion des medialen Temporallappens:

Die Strukturen des medialen Temporallappens (Entorhinal-, Perirhinal- und Parahippocampalkortex und Hippocampus) spielen beim Erbringen von Gedächtnisleistungen eine wichtige Rolle (Juottonen et al., 1998). Experimentelle Befunde deuten darauf hin, dass die deklarativen Erinnerungen (bewusste und somit verbal kommunizierbare Erinnerungen) an die funktionelle Integrität zweier Schaltkreise gebunden sind, die jeweils Strukturen des Temporal- und des Frontallappens miteinander verknüpfen. Eine der beiden Schleifen zieht sich von der Amygdala über den unteren Thalamusstiel und die dorsomedialen Anteile dieses Kerngebiets zu orbitofrontalen Arealen der Hirnrinde. Das zweite Bahnsystem erstreckt sich ausgehend vom Hippocampus über Fornix, Corpora mamillaria, Tractus mamillothalamicus, Nucleus anterior des Thalamus einerseits zum vorderen zingulären Kortex und andererseits zu den septalen Kernen (Brand, 2003).

Intakte Gedächtnisfunktionen sind aus dem Grund nicht nur von der Integrität des Hippocampus (HC) selbst abhängig, sondern erfordern auch intakte Faserverbindun-

gen des Hippocampus sowie der Amygdala (AG) zu anderen Hirnregionen (Duus, 2003).

Ein amnestisches Syndrom im eigentlichen Sinne, das durch eine Beeinträchtigung der Neugedächtnisbildung in Verbindung mit einer mehr oder weniger stark ausgeprägten retrograden Amnesie bei erhaltenen intellektuellen Fähigkeiten gekennzeichnet ist, wird hauptsächlich bei Läsionen des medialen Temporallappens beobachtet. (Meunier et al., 1993; Suzuki et al., 1993; Van-Hoesen et al., 1991; Zola-Morgan et al., 1994; Brand, 2003).

Was jede der einzelnen Strukturen des medialen Temporallappens zur Gedächtnisbildung spezifisch beiträgt, ist jedoch noch kontrovers (Squire & Zola-Morgan, 1991; Markowitsch et al., 1994; Zola-Morgan et al., 1989a; Zola-Morgan et al., 1989b).

Die Gedächtnisbeeinträchtigungen, die auch bereits im Anfangsstadium der Alzheimer Demenz zu beobachten sind, können daher mit einer Schädigung der Strukturen des medialen Temporallappens in Zusammenhang gebracht werden.

b) Atrophie des medialen Temporallappens infolge neurodegenerativer Erkrankungen:

Im Frühstadium der AD werden bereits eine Atrophie und Schädigung des Hippocampus beobachtet (Braak & Braak, 1991, Teipel et al., 2003). Die Atrophie des Hippocampus ist sehr sensitiv für AD (Schuff et al., 2001), eine Schädigung des Hippocampus kann jedoch auch bei anderen neurologischen Erkrankungen, wie bei frontotemporaler Demenz, vaskulärer Demenz und Parkinson-Erkrankung (Webb et al., 1999; Wright et al., 2000; Agartz et al., 1999; Chui et al., 1999; Frisoni et al., 1999;

Laakso et al., 1996) sowie bei älteren Personen ohne Demenz und bei Patienten mit leicht kognitiver Beeinträchtigung (De Leon et al., 1997; Convit et al., 1997; Golomb et al., 1993; Golomb et al., 1994) beobachtet werden. Nach Gosche et al. (Gosch et al., 2002) ist das Hippocampusvolumen nicht nur bei der Unterscheidung zwischen AD-Erkrankten und Nichterkrankten von großer Bedeutung, sondern auch bei der Identifizierung von Patienten mit AD-Veränderungen, die noch keine klinischen Beschwerden aufweisen.

Wird neben der Volumenänderung des Hippocampus zusätzlich auch die Volumenänderung der Amygdala berücksichtigt, kann eine Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit erreicht werden (Pantel et al., 1997 und Hampel et al., 2002).

Bei MRT-Untersuchungen wurde beobachtet, dass AD Patienten zusätzlich zu der Atrophie des Hippocampus auch eine Atrophie des angrenzenden Gyrus parahippocampalis aufweisen (Jack et al., 1997; Krasuski et al., 1998; Killiany et al., 2003).

Anhand von Postmortem-Studien konnte festgestellt werden, dass der Entorhinalkortex eine der ersten Strukturen ist, die im Anfangsstadium der AD mit klinischer Manifestation bereits eine Atrophie zeigt (Braak & Braak, 1991/1995; Hyman et al., 1984; Mufson et al., 1999; Van Hoesen et al., 1991; Price et al., 2001). Einer anderen Studie zufolge (Tolledo-Morell et al., 2000) ist der Entorhinalkortex geeignet für die Identifikation von AD-Risikopatienten sowie auch zur Unterscheidung von AD-Patienten mit leichten klinischen Manifestationen von normalen Patienten (Killiany et al., 2002).

Nach Kordower et al. (Kordower et al., 2001) und Delacourte et al. (Delacourte et al., 1999) treten die ersten pathologischen Veränderungen eher bei dem Entorhinal-

transentorhinal- und Perirhinalkortex auf, noch bevor bei der Amygdala und Hypocampus Auffälligkeiten aufweisen.

Eine Atrophie von Strukturen des medialen Temporallappens kann damit in Verbindung mit entsprechenden klinischen Befunden als Hinweis auf eine AD interpretiert werden (Brand, 2003).

Es ist in diesem Zusammenhang von besonderem Interesse, in wie weit der Grad der Atrophie von Strukturen des MTL mit den Ergebnissen anderer klinischer Befunde, die die Diagnose der AD stützen oder als Risikofaktoren- wie z.B. das Vorhandensein des ApoE ϵ 4- Allels, Geschlecht und das Alter- betrachtet werden können, korrelieren. Hierdurch können die Auswirkungen dieser Einflussparameter besser eingeschätzt und bei der Diagnose angemessen berücksichtigt werden.

- Die Prävalenz der AD zeigt eine deutliche Altersabhängigkeit, so dass der Einfluss des Alters auf den Grad der Atrophie eine wichtige Rolle spielen könnte.
- Das Apolipoprotein E ist ein Plasmaprotein für den Cholesterintransport, das auf Chromosom 19 codiert ist. Von den 3 Hauptallelen des ApoE Gens ist das ϵ 4- Allel bei Patienten mit sporadischer AD überrepräsentiert und wurde als genereller Risikofaktor für die AD beschrieben (Rebeck et al., 1993).
- Prävalenzstudien zeigen daneben, dass mehr Frauen als Männer an der AD leiden, so dass auch das Geschlecht als Risikofaktor einzustufen ist (Ott et al., 1995).
- Eine Beziehung zwischen dem Grad der kognitiven Beeinträchtigungen und dem Grad der Atrophie des medialen Temporallappens ist zu vermuten.

1.2 Anatomie des Medialen Temporallappens (MTL)

1.2.1 Hippocampus (HC)

Der Hippocampus ist eine bilaminar geformte Struktur, die in beiden Temporallappen symmetrisch angeordnet ist (Abbildung 1.1). Die Gesamtlänge des menschlichen Hippocampus beträgt durchschnittlich zirka 5 cm. Seine Form ist gekrümmt und erweitert sich zum Frontalbereich hin. Sie wird von Duvernoy (Duvernoy, 1998) als kommaförmig beschrieben. Der Hippocampus besteht aus drei Teilen: Kopf (vorderem Teil), Körper (mittlerem Teil) und Schwanz (hinterem Teil). In allen drei Teilen wird die Struktur des Hippocampus aus zwei U-förmigen, ineinander greifenden Laminae gebildet. Diese Strukturen sind das Cornu ammonis und der Gyrus dentatus (Abbildung 1.2).

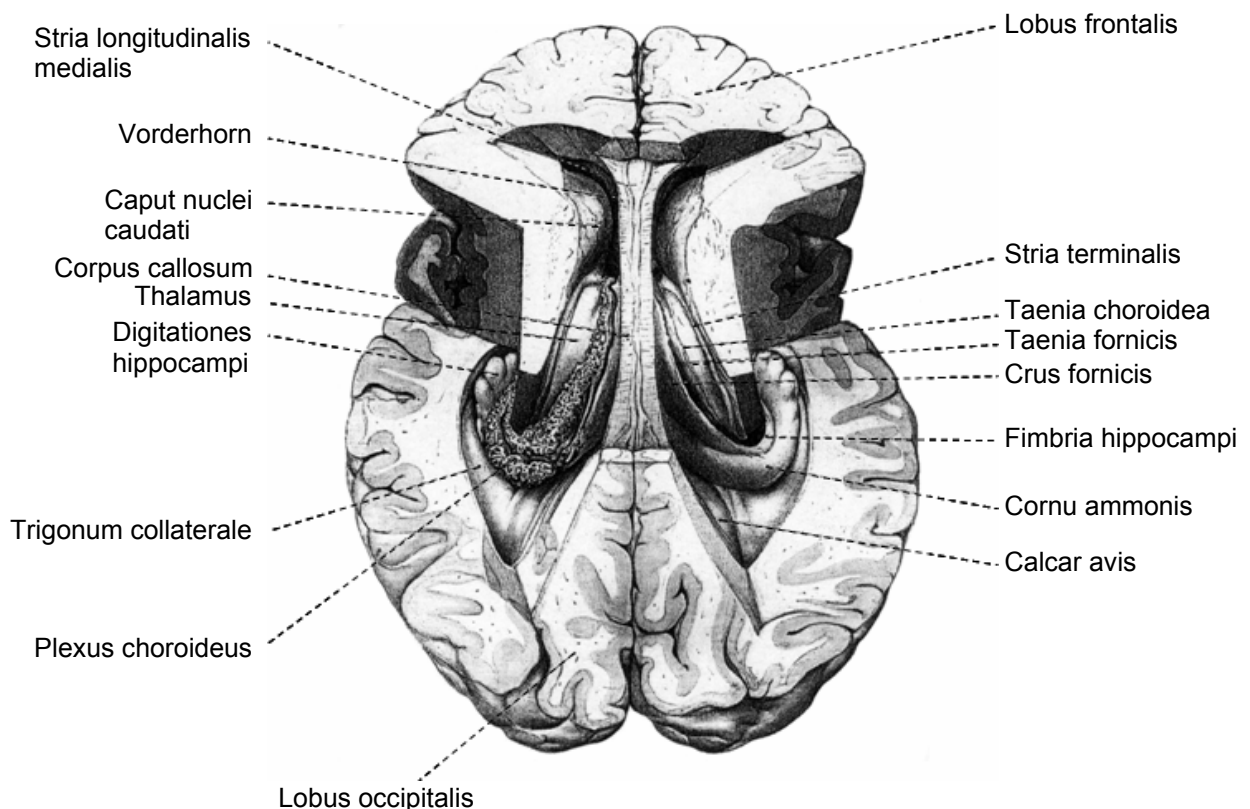


Abbildung 1.1: Darstellung der Seitenventrikel des Großhirns, (modifiziert nach Drenckhahn, D. & Zenker, W., 1993)

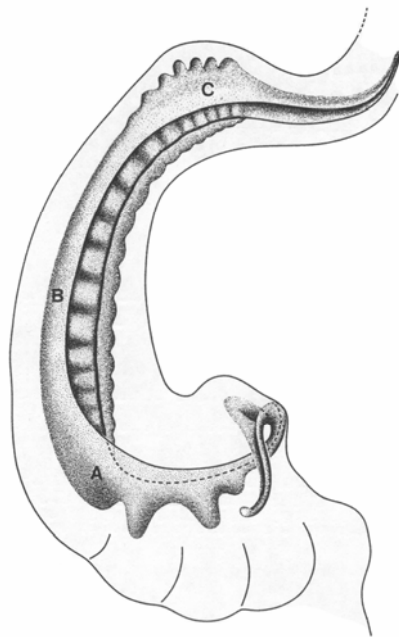


Abbildung 1.2: Lage des Gyrus dentatus in Kopf (A), Körper (B) und Schwanz (C) des Hippocampus, (Duvernoy, 1998)

a) Körper des Hippocampus (HB): Der Körper des Hippocampus besitzt einen durchschnittlichen Durchmesser von 1 cm. Seine intraventrikuläre Oberfläche ist fast ganz durch den Plexus choroideus verdeckt. Der Körper des Hippocampus ist medial durch die Fimbria und lateral durch die Eminentia collateralis begrenzt (Abbildung 1.3). Der an der Oberfläche liegende Teil des Gyrus dentatus wird margo denticulatus genannt. Die Fimbria ist ein schmaler Streifen, hinter dem sich gewissermaßen der margo denticularis versteckt. Dieser wird im unteren Bereich durch den oberflächlichen hippocampalen Sulcus begrenzt. Die Fimbria ist im rostralen Bereich schmal und flach. Caudal wird sie zunehmend dicker, da sich eine größer werdende Zahl von Nervenfasern zur Fimbria zusammenfügt.

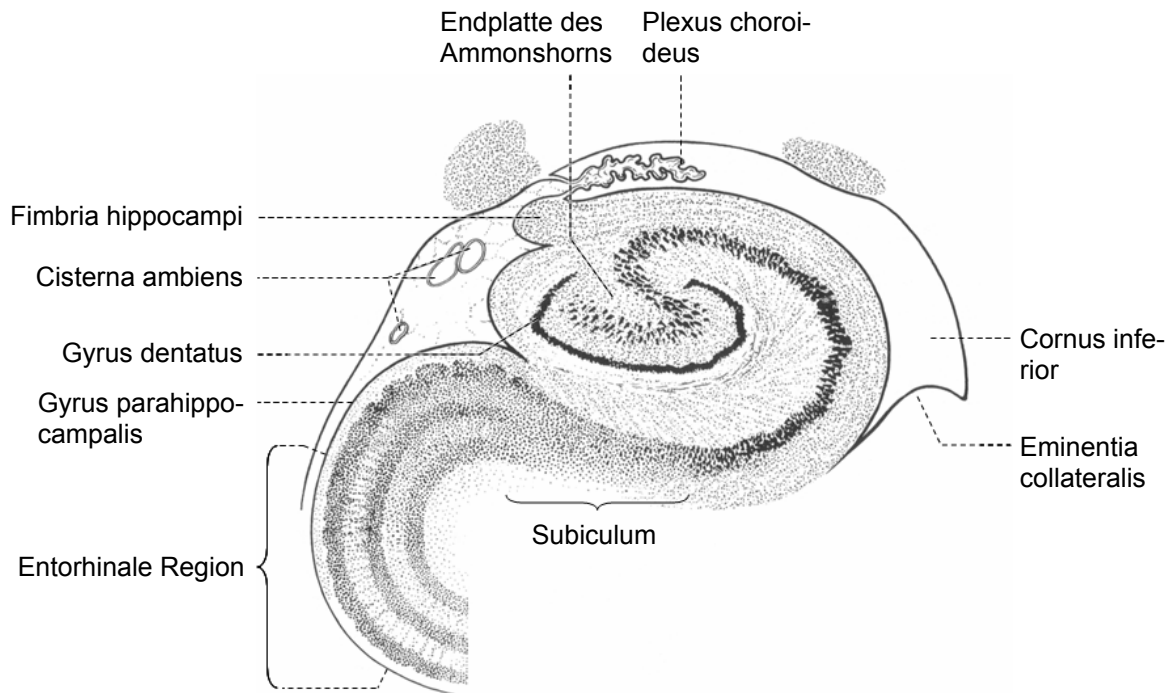


Abbildung 1.3: Hippocampusformation- Zytoarchitektur (modifiziert nach Bähr & Frotscher, 2003)

b) Kopf des Hippocampus (HH): Der Kopf des Hippocampus ist in der Regel 1,5 bis zum 2 cm breit. Er ist in zwei Regionen unterteilt: den intraventrikulären und den extraventrikulären Teil.

Der intraventrikuläre Teil ist der vordere Teil des Bogens des Hippocampus und weist digitationes hippocampi auf.

Der extraventrikuläre Teil wird in ein Anterior- und ein Posteriorsegment unterteilt. Bei dem Anteriorsegment sind zwei Gyri zu sehen: der Gyrus semi-anularis und der Gyrus ambiens, die durch den Sulcus semi-anularis getrennt sind. Der Gyrus ambiens setzt sich in der anterioren Extremität des Gyrus parahippocampalis (PHG) fort. Das Posteriorsegment ist Teil des Hippocampus

und des Subiculus. Es wird durch den Uncalsulcus von dem Gyrus parahippocampalis getrennt.

- c) Schwanz des Hippocampus (HT): Der Schwanz ist der hintere Teil des hippocampalen Bogens. Der intraventrikuläre Teil ist ähnlich demjenigen des Kopfes des Hippocampus, jedoch kleiner. Die intraventrikuläre Oberfläche ist mit dem Alveus und den subependymalen Venen bedeckt. Der extraventrikuläre Teil des Schwanzes des Hippocampus hat drei Segmente. Das erste Segment ähnelt dem Körper des Hippocampus. Das mittlere Segment besteht aus Gyrus fasciolaris, fasciola cinerea und Gyri Andreae Retzii. Das abschließende Segment deckt die inferiore Splenialoberfläche ab.

Wegen der gebogenen Form des Hippocampus sind Koronarschnitte des Körpers und Sagittalschnitte des Kopfes und Schwanzes sehr ähnlich, was zur Verwechslung führen kann (Duvernoy, 1998).

1.2.2 Amygdala (AG)

Die Amygdala ist nach dem Hippocampus die wichtigste Struktur des limbischen Systems (Gloor, 1997). Sie befindet sich im hinteren medialen Bereich des Temporallappens, anterior und geringfügig superior zum Hippocampus (Pruessner et al., 2000) (Abbildung 1.4). Sie ist überlagert von einem rudimentären Kortex und besteht aus vielen Kernen, die in 2 Gruppen unterteilt werden: die kortikomediale Gruppe und die basolaterale Gruppe. Die erste Gruppe besteht aus Area amygdaloidea anterior, Nucleus tractus olfactorii, Nucleus medialis, Nucleus corticalis und Area amy-

dalo-hippocampalis. Die zweite Gruppe besteht aus Nucleus lateralis, Nucleus basalis parvocellularis und magnocellularis und Nucleus basalis accessorius (Benninghoff, 1993).

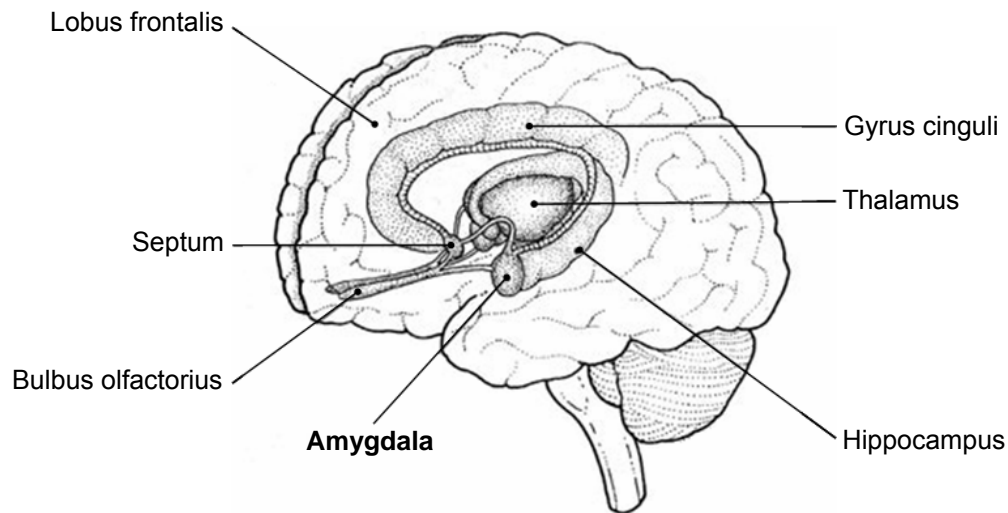


Abbildung 1.4: Lage von Amygdala und Hippocampus (Machado, 2000)

1.2.3 Gyrus parahippocampalis (PHG)

Der Gyrus parahippocampalis ist die Hirnwindung, die sich an der äußeren Grenze des Hippocampus befindet (Abbildung 1.3 und Abbildung 1.5). Er beinhaltet den Entorhinalkortex, den Perirhinalkortex, den Parahippocampalkortex, das Presubiculum und das Parasubiculum sowie weitere iso- und mesokorticale Strukturen (Gloor, 1997). Die ventrale Oberfläche des Temporallappens ist durch zwei Sulci in mediolaterale Bandstreifen unterteilt. Der äußere der beiden ist der Sulcus occipito temporalis und der andere, der in engerer Verbindung zur hippocampalen Formation steht, ist der Sulcus collateralis. Dieser Sulcus verläuft normalerweise durch den Sulcus rhinalis. Beide bilden die laterale Grenze des Parahippocampalkortex. Der vordere Teil

des Parahippocampalkortex wird im Wesentlichen durch den Entorhinalkortex gebildet.

Dort im caudalen Bereich des Parahippocampalkortex dieser auf die Retrosplenial-Region trifft, zeigt sich eine Gruppe von kleinen Wölbungen auf der medialen Oberfläche. Sie sind unter dem Namen Gyri Andreae Retzii bekannt (Amaral & Insausti, 1990).

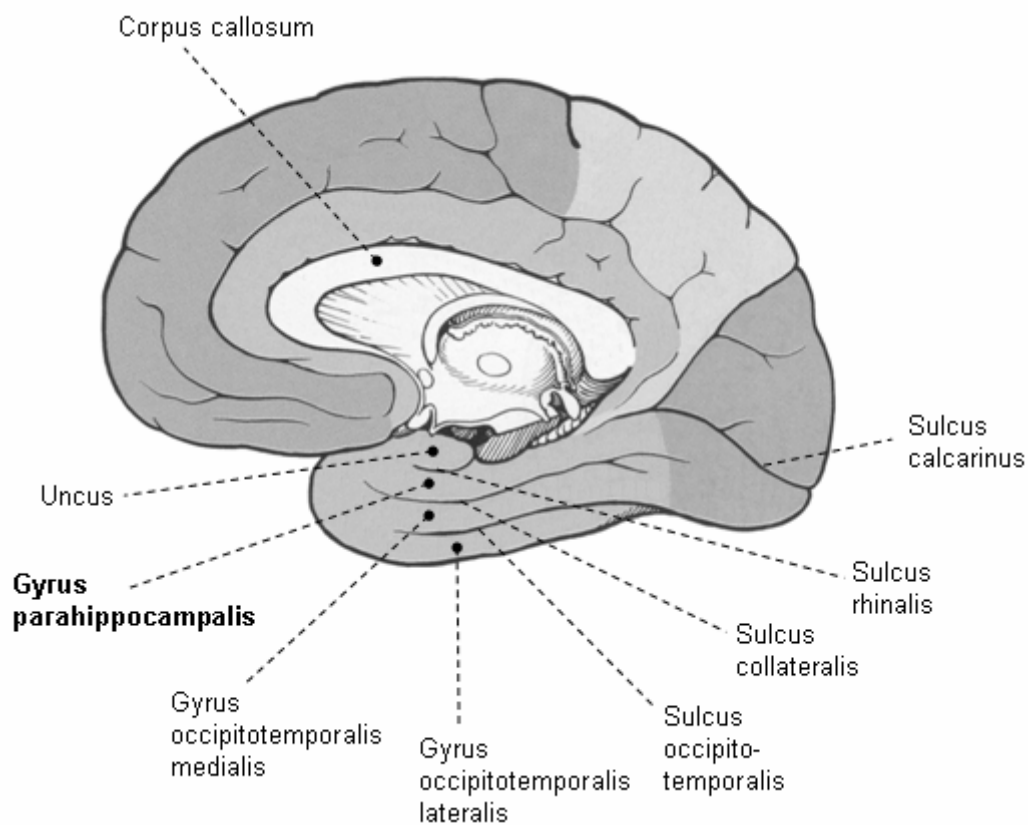


Abbildung 1.5: Lage des Gyrus parahippocampalis, Sulci und Gyri in der medialen Ansicht, (modifiziert nach Bähr & Frotscher, 2003)

1.2.4 Perirhinalkortex (PRC)

Der Perirhinalkortex besteht aus der Brodmann-Area 35 (Abbildung 1.6). Er begrenzt den temporopolen Kortex der medialen Oberfläche entlang des rostralen temporalen Lappens. Anterior ersetzt der Perirhinalkortex den temporopolen Kortex in der dorsomedialen Seite des Temporallappens sowie kaudal in dem ventromedialen Temporallappen. Im unteren Bereich umgibt der Perirhinalkortex den ganzen Entorhinalkortex, außer auf der medialen Seite (Insausti et al. 1998). Seitlich wird der Perirhinalkortex vom dem Gyrus temporalis inferior begrenzt. Seine vordere Grenze liegt ungefähr bei der Insula.

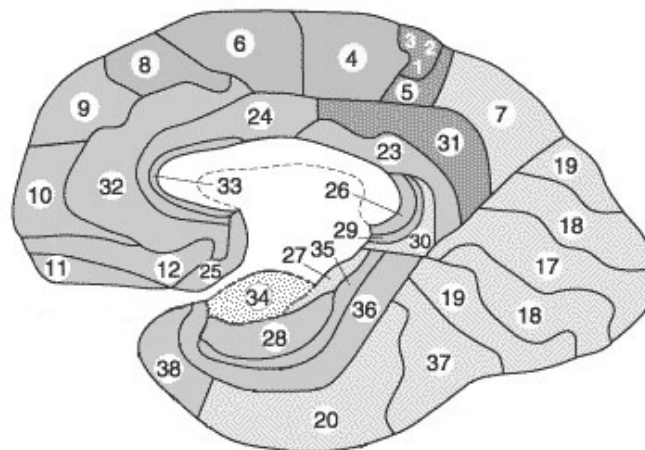


Abbildung 1.6: Rindenfeldgliederung nach Brodmann (1909), Darstellung des MTL (Garey, 1999)

1.2.5 Entorhinalkortex (ERC)

Der Entorhinalkortex ist relativ leicht zu begrenzen. Die vordere Grenze liegt zirka 5 mm vor dem Anfang der Amygdala (Brodmann Bereich 28 und 34, Abbildung 1.6). Die Strukturen, die medial und lateral den Entorhinalkortex begrenzen, sind abhängig

vom jeweiligen Bereich des Entorhinalkortex unterschiedlich. Im rostralen Bereich hat der Entorhinalkortex als mediale Grenze den periamygdaloiden Kortex. Im unteren Bereich wird die Grenze entweder durch den Presubiculum oder den Parasubiculum gebildet. Die laterale Grenze ist schwierig zu erkennen. Der Entorhinalkortex liegt lateral vom Perirhinalkortex. Er endet ungefähr 1,5 cm caudal von der anterioren Grenze des Seitenventrikels und ca. 2,5 cm caudal von der Grenze der anderen hippocampalen Formationen. Die caudale Grenze des Entorhinalkortex fällt im Allgemeinen mit der rostralen Grenze des Nucleus lateralis geniculatus zusammen (Pruessner et al., 2002).

1.2.6 Parahippocampalkortex (PHC)

Der Parahippocampalkortex besteht aus der Brodmann-Area 36 (Abbildung 1.6). Auf seiner Vorderseite hat der Parahippocampalkortex die gleichen superioren und inferioren Grenzen wie das anteriore Segment des Perirhinalkortex. Er erstreckt sich von der unteren Grenze des Hippocampus bis zum lateralen Ende des Sulcus collateralis (Pruessner et al., 2002).

1.2.7 MRT Befunde bei Alzheimer Demenz

Nach Forsting und Jansen (Forsting & Jansen 2006) stellt sich im Frühstadium das Gehirn unauffällig dar. Im Verlauf der Erkrankung entsteht eine zunehmende mediale Atrophie der Temporallappen, besonders ausgeprägt in Hippocampus und Gyrus parahippocampalis. Entsprechend sind die angrenzende perimesenzephalische Zisterne

und die Fissura choroidea passiv erweitert. Die Atrophie kann initial asymmetrisch sein.

1.3 Hypothesen und Untersuchungsziele

1.3.1 Hypothesen

Bei der Demenz vom Alzheimer-Typ (AD) kommt es zu einer differentiellen Atrophie von Substrukturen des medialen Temporallappens (MTL). Die vorliegende Studie basiert auf der Annahme, dass aus der Bestimmung des Ausmaßes der Atrophie bestimmter Substrukturen des MTL ein diagnostischer Nutzen abgeleitet werden kann.

1.3.2 Untersuchungsziele

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde versucht, die Substrukturen des MTL zu identifizieren, die im Hinblick auf die Diagnose der AD von Nutzen sein könnten. Dazu wurden folgende Untersuchungsziele formuliert:

1. Anwendung einer zuverlässigen Methode zur Bestimmung des Volumens von Hippocampus, Amygdala, Entorhinalkortex, Perirhinalkortex und Parahippocampalkortex.
2. Bestimmung des Grades der Atrophie der Strukturen des MTL bei AD-Patienten im Vergleich zu Kontrollpersonen.
3. Bestimmung der Korrelation zwischen der Atrophie der Strukturen des MTL und Alter, Grad der kognitiven Beeinträchtigung, Geschlecht und ApoE-Genotyp.

4. Vergleich der diagnostischen Genauigkeit der verschiedenen Substrukturen des medialen Temporallappens und damit die Bestimmung der Substruktur bzw. Kombination von Substrukturen, die von diagnostischem Nutzen sein könnte.

2 METHODEN

2.1 Patienten und Kontrollpersonen

34 Patienten mit der klinischen Diagnose einer wahrscheinlichen AD und 22 Kontrollpersonen unterzogen sich einer MRT-Untersuchung. Es waren insgesamt 29 Frauen und 27 Männer.

Um den Schweregrad der Demenzen zu beurteilen, wurde der Mini-Mental-State-Test (MMST), ein zehnmütiges Screening-Verfahren, benutzt (Folstein et al., 1975) (Tabelle 2.1).

Tabelle 2.1: Schweregrad der Beeinträchtigung in Abhängigkeit des MMST

Punkteskala des MMST	Schweregrad der Beeinträchtigung
0 -11 Punkte	schwere Demenz
12-18 Punkte	mittelschwere Demenz
19-23 Punkte	leichte Demenz
24-26 Punkte	kognitive Beeinträchtigung
27-30 Punkte	unbeeinträchtigte Leistungsfähigkeit

Zum Ausschluss anderer Krankheiten wurden eine Anamnese, eine internistisch-neurologische körperliche sowie eine psychiatrische Untersuchung, eine Kernspintomographie (MRT) des Schädels, ein Elektrokardiogramm (EKG), ein Elektroenzephalogramm (EEG), eine Röntgenaufnahme des Brusttraumes sowie eine Routinelaboruntersuchung durchgeführt.

Zwei AD-Patienten hatten eine leichte arterielle Hypertonie und kein Patient hatte Diabetes. Die Patienten wiesen keine andere Demenzursache auf.

Alle Patienten und Kontrollpersonen unterschrieben nach ausführlicher Aufklärung über Ziel und Methodik der Studie eine Einverständniserklärung. Das Protokoll wurde von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität genehmigt. Die klinischen Charakteristika der Probanden sind in Tabelle 2.2 dargestellt.

Tabelle 2.2: Klinische Charakteristika der Probanden

Untersuchte Gruppe	Zahl der Probanden	Mitt. Alter (Jahre)	f	m	MMST-Mittelwert [SD]
Kontrollen	22	61,5	11	11	29,4 [0,7]
AD-Patienten	34	69,0	18	16	23,1 [4,1]

*f: Zahl der weiblichen Personen
m: Zahl der männlichen Personen
MMST: Mini Mental Status Test
SD: Standardabweichung*

2.2 Untersuchungsmethoden

2.2.1 Magnetresonanztomographie (MRT)

2.2.1.1 Historische Entwicklung der MRT

Das Magnetresonanzphänomen wurde 1946 von Felix Bloch und Edward Purcell entdeckt. Für diese wichtige Entdeckung erhielten Bloch und Purcell 1952 den Nobelpreis für Physik. Bis in die 70er Jahre wurde die Magnetresonanz für die Anwendung bei der chemischen Analyse und Strukturaufklärung weiterentwickelt. 1973 begann der Einsatz der Methode zur Bildgebung durch Lauterbur. 1977 gelang R. Da-

madian das erste Bild des menschlichen Körpers, aber die Aufnahmezeiten betragen mehrere Stunden und waren für eine praktische Anwendung viel zu lang. 1978 wurde die Aufnahmezeit von Peter Mansfield deutlich beschleunigt. Es wurde von diesem Zeitpunkt an eine ganze Bildzeile gleichzeitig statt eines einzigen Bildpunktes ausgelesen. Seit den 80er Jahren nimmt der Einsatz der Magnetresonanztomographie in der klinischen Routine zu.

2.2.1.2 Methodische Grundlagen

Die Kernspintomographie, auch als Magnetresonanztomographie (MRT) bezeichnet, ist ein modernes Schnittbildverfahren, das sich die Prinzipien der so genannten kernmagnetischen Resonanz zunutze macht. Anders als beispielsweise bei der Computertomographie werden zur Erzeugung der Bilder keine Röntgenstrahlen eingesetzt, sondern starke Magnetfelder und Radiowellen.

Mit Hilfe dieser Technik lassen sich auf nicht-invasive Weise in relativ kurzer Zeit Schichtaufnahmen nahezu jedes Körperteiles in beliebigem Winkel und Richtung erzeugen. Diese Informationen liegen in digitaler Form vor, was dem Radiologen ermöglicht, nach der Untersuchung mit Hilfe leistungsstarker Computer verschiedenste Ansichten des untersuchten Körperteiles zu erzeugen.

Allen Anwendungen der Kernspinresonanz liegt zugrunde, dass Atomkerne ungerader Protonenzahl und / oder ungerader Neutronenzahl einen Eigendrehimpuls (Spin) besitzen. Durch diese Eigendrehung und die elektrische Ladung des Kerns

entsteht nach den Gesetzen der Elektrodynamik ein Magnetfeld, daher kann jeder einzelne Kern auch als kleiner Magnet betrachtet werden.

Wasserstoff, Stickstoff, Natrium und Phosphor sind die Atome, die in den menschlichen Geweben am häufigsten vorkommen. Der Wasserstoff ist das mit weitem Abstand häufigsten Element. Die MRT wird aus dem Grund fast ausschließlich als Bildgebung der Wasserstoffatome (Protonen) betrieben. (Laubenberger & Laubenberger, 1999).

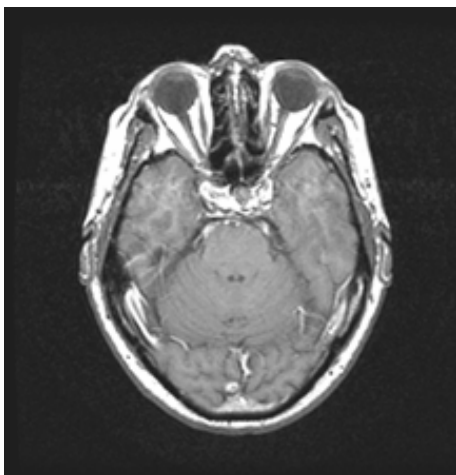
Im magnetfeldfreien Raum zeigen die Kernspins keine Vorzugsrichtung, wenn jedoch ein äußeres Magnetfeld vorhanden ist, richten sich die Spins entsprechend der Feldlinienrichtung aus. Da die Ausrichtung parallel zum magnetischen Feld energetisch etwas günstiger ist als die quantenmechanisch ebenfalls mögliche antiparallele Ausrichtung, kommt es zu einer vermehrten Parallelausrichtung der Spins. Bei Spins in gleicher Richtung addiert sich ihre Wirkung, bei entgegengesetzter Spin-Richtung hebt sich die Wirkung gegenseitig auf (Neutralisierung). Ein dann senkrecht dazu angreifender Radiofrequenzimpuls einer spezifischen Frequenz („Resonanzfrequenz“) vermag diese Protonen aus ihrem magnetischen Gleichgewichtszustand zu bringen (Delank, 1994). Nach Abschaltung des Magnetfeldes kehren die Spins der Protonen in ihre ursprüngliche Ausrichtung zurück (Relaxation). Die Relaxationszeit ist diejenige Zeit, die angeregte Protonen benötigen, um in den Gleichgewichtszustand mit ihrer Umgebung (T1-Relaxationszeit) oder untereinander (T2-Relaxationszeit) zurückzukehren. Dabei geben sie ein Radiofrequenzsignal ab. Der magnetische Anteil dieser abgestrahlten Signale wird in einer Empfängerspule empfangen und dient nach weiterer Verarbeitung zur Bildgebung (MRT).

Die Intensität des Signals ist proportional zu der Zahl der angeregten Protonen und somit zur Protonendichte. Mit T1 und T2 wird das zeitliche Abklingen des Signals beschrieben. Das empfangene Kernspinsignal ist also von drei Parametern abhängig:

- T1 –Relaxationszeit (Spingitter)
- T2 –Relaxationszeit (Spin-Spin)
- Protonendichte

MRT-Bilder können T1-, T2- oder protonendichtegewichtet sein. Die Gewichtung hängt von der gewählten Pulssequenz, der Repetitionszeit (TR= Intervall zwischen Wiederholungen der Pulssequenz) sowie der Echozeit (TE= Intervall zwischen Anregung mit Radiowellen und Messung des MR-Signals) ab (Mumenthaler & Mattle, 2002).

T₁-Gewichtung



T₂-Gewichtung

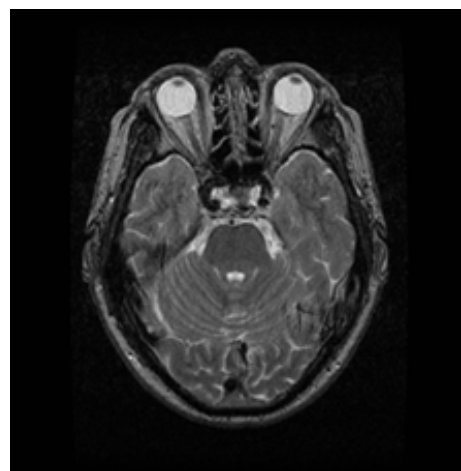


Abbildung 2.1: T₁- und T₂-Gewichtungen (Armstrong & Wastie, 1992)

Die Unterschiede zwischen T1- und T2-gewichteten Aufnahmen werden anhand von Abbildung 2.1 dargestellt. Bei der T1-Gewichtung ist der Liquor cerebrospinalis hypointens gegenüber der grauen Substanz und bei der T2-Gewichtung ist er hyperintens. Im T1-gewichteten Bild sind die Feingewebestrukturen der anatomisch exakt wiedergegebenen grauen und weißen Substanz ebenso wie die Ventrikel und Zisternen gut zu unterscheiden. Im T2-gewichteten Bild sind pathologische Gewebsveränderungen wie ein Hirn- oder Rückenmarksödem am besten abzugrenzen (Masuhr & Neumann, 1996).

Die MRT bietet aufgrund ihrer hohen Auflösung und ihrer guten Kontrastierung eine mit anderen bildgebenden Verfahren nicht zu erreichende Detailtreue.

Ist das Vorliegen dreidimensionaler Datensätze hoher Genauigkeit erforderlich, z.B. um eine korrekte Erfassung der zu bestimmenden Volumina zu gewährleisten, ist die Durchführung schneller Sequenzen bei kleinem Auslenkwinkel mit Hilfe von Gradientenverfahren möglich. Diese erlauben eine Auflösung von bis zu 0,5 mm, wodurch Schnittbildfolgen in beliebiger räumlicher Orientierung dargestellt werden können.

2.2.1.3 Untersuchungen

Die MRT-Aufnahmen im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurden mit einem 1,5 T Siemens Magnetom Vision MRT Scanner (Siemens, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Es wurden bei allen Patienten und Kontrollpersonen volumetrische sagittale T1-gewichtete MRT-Sequenzen durchgeführt. Die Repetitionszeiten TR betru-

gen 11,6 ms, die Echozeiten TE betragen 4,9 ms bei einer Auflösung von 0,94 mm x 0,94 mm x 1,2 mm. Ein Kontrastmittel kam nicht zum Einsatz. Die gewonnenen Bildinformationen wurden zur weiteren Bearbeitung auf eine Linux Workstation übertragen. Vor der volumetrischen Auswertung musste zunächst eine Korrektur der Bilddaten erfolgen, um eine Vergleichbarkeit der Volumina zu gewährleisten.

Bei allen Probanden erfolgte eine Einstufung der kognitiven Fähigkeiten. Hierbei wurde der Mini-Mental-Status-Test (MMST) als Screening-Verfahren eingesetzt.

Die Apo E-Genotypisierung erfolgte mit der Polymerasekettenreaktion (PCR) und Restriktionspolymorphismusanalyse. Dabei wird ein Fragment des Apo E-Gens mittels PCR amplifiziert und durch ein allelspezifisches Restriktionsenzym abgebaut. Die Analyse des Fragmentmusters erfolgt dann durch Elektrophorese auf Polyacrylamidgel (Hixson et al., 1990).

2.3 Datenauswertung

2.3.1 Präprozessierung der MRT-Aufnahmen (Transformation)

Die Analyse von MRT-Aufnahmen des Gehirns beginnt mit einer Reihe von standardisierten Prozessierungsverfahren. Diese Verfahren haben das Ziel, die Signalintensität zu homogenisieren, und zwar sowohl innerhalb der verschiedenen Schichten eines einzelnen Gehirns (Non-Uniformitätskorrektur), als auch zwischen verschiedenen Gehirnaufnahmen (Signalintensitätsnormalisierung). Des Weiteren findet eine lineare Anpassung des individuellen Gehirns an ein Standardgehirn statt. Dazu werden Translations-, Rotations- und Skalierungsparameter in der x, y und z-Achse be-

rechnet, um eine Überführung des individuellen Gehirns im dreidimensionalen Raum in das Standardgehirn zu gewährleisten. Die so angepassten Daten werden abschließend auf ein Volumengitter mit einer Auflösung von 1 mm (isotropisch) überführt.

Obwohl diese Verfahren größtenteils automatisiert ablaufen, muss jeder Schritt vom Benutzer überprüft werden, um zu gewährleisten, dass es nicht zu Fehlprozessierungen kommt. Besondere Aufmerksamkeit muss der räumlichen Normalisierung von Gehirnen mit anatomischen Erkrankungen geschenkt werden. Diese Erkrankungen können in zwei Gruppen unterschieden werden:

- a) Quantitative Veränderungen in der Menge eines besonderen Gewebes (z.B. kortikale Atrophie)
- b) Qualitative Veränderungen der Anatomie, die entweder addiert oder ausgelassen werden (ischämisches Gewebe).

Der erste Fall ist üblicherweise unproblematischer als der zweite, denn die Menge des Gewebes beeinflusst nicht die räumliche Orientierung in Bezug auf ein Standardgehirn. Bei dem zweiten Fall können dagegen schwerwiegende Fehler in der räumlichen Normalisierung auftreten, wenn keine speziellen Maßnahmen beachtet werden. Diese Maßnahmen beinhalten in der Regel die Beschränkung des Verzerrungsvorgangs, um sicherzustellen, dass daraus keine Beeinflussung in der Darstellung des ungeschädigten Gewebes hervorgeht. Sollte es bei einzelnen Personen zu Fehltransformationen kommen, so kann das Verfahren manuell korrigiert werden, durch die Auswahl von Referenzpunkten im Standard- und Zielgehirn. Dazu ist es

unabdinglich, bei jeder abgeschlossenen Transformation die geglückte Prozessierung durch Überlagerung mit dem Zielgehirn zu bestätigen.

2.3.2 Vermessung der MTL-Strukturen

Die volumetrischen Analysen wurden mit Hilfe des Computerprogramms DISPLAY, das im Brain Imaging Center des Neurologischen Instituts in Montreal entwickelt wurde, durchgeführt. Dieses Programm ermöglicht eine simultane Visualisierung und Segmentierung der Volumina in drei verschiedenen Ausrichtungen: koronar, sagittal und horizontal. Das Programm erlaubt dem Benutzer zusätzlich andere Winkel zu definieren und das neue Bild kann in einem vierten Fenster dargestellt werden. Dadurch wird es möglich, gleichzeitig koronare Schnitte sowohl entlang der Verbindungslinie zwischen der anterioren und der posterioren Commissur (AC-PC Linie) als auch rechtwinklig zur Längsachse des Hippocampus darzustellen. Dadurch wird eine verbesserte Darstellung der zu untersuchenden Struktur des MTL im Hinblick auf die Volumenerfassung (Segmentierung) erreicht (de Leon et al., 1997). Das Programm erlaubt die Markierung zur Volumenbestimmung von Strukturen in allen Orientierungen. Diese Markierungen, die in einer der drei Standardorientierungen durchgeführt wird, erscheinen unmittelbar auch in allen anderen dargestellten Orientierungen. Da das gesamte Gehirn kontinuierlich in 1mm breiten Schnitten erfasst wurde, ist eine Bewegung in koronarer, sagittaler und horizontaler Orientierung durch das Gehirn möglich.

Die Volumenberechnung der markierten Strukturen erfolgt automatisch durch das Programm. Darüber hinaus ist eine dreidimensionale Darstellung der markierten Bereiche möglich.

Die für die Segmentierung angewendeten anatomischen Grenzen wurden aus dem Protokoll Pruessner et al. (Pruessner et al., 2000; 2002) entnommen. Sie werden im Folgenden detailliert beschrieben.

2.3.2.1 Vermessung des Hippocampus

Die koronare Darstellung (Abbildung 2.2) wurde standardmäßig für die Markierung angewendet. Sagittale und horizontale Darstellung wurden falls nötig hinzugezogen.

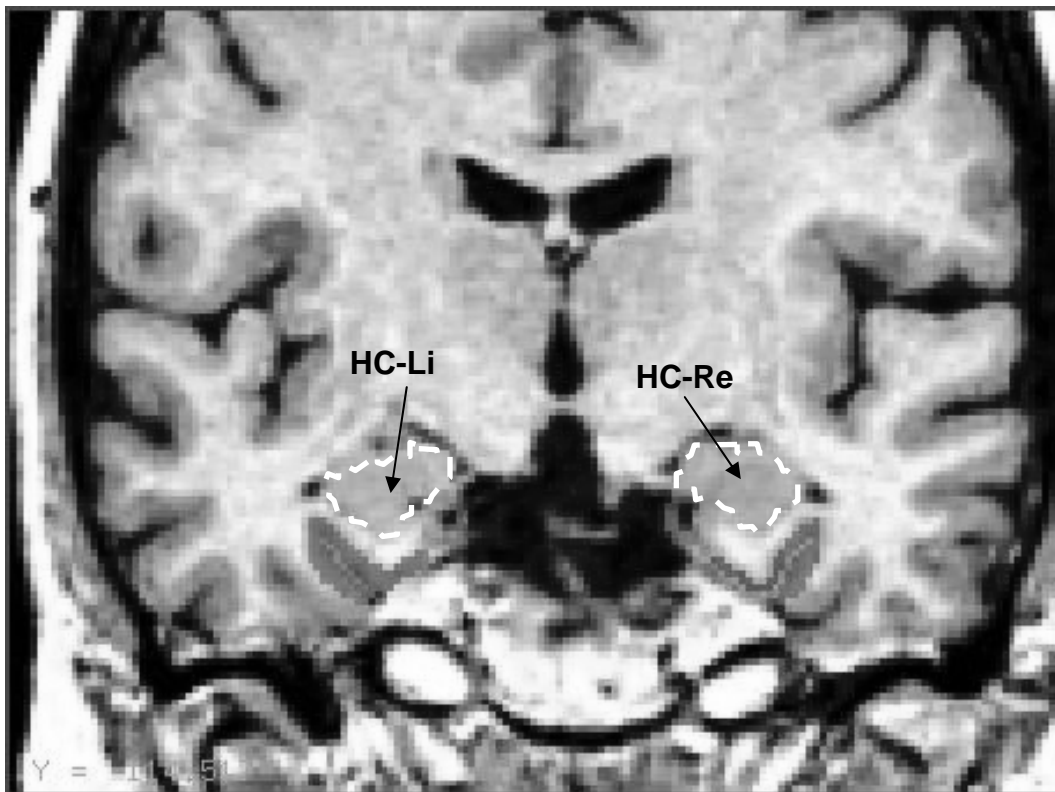


Abbildung 2.2: Koronarschnitt durch den MTL eines gesunden Gehirns, linker (Li) und rechter (Re) Hippocampus

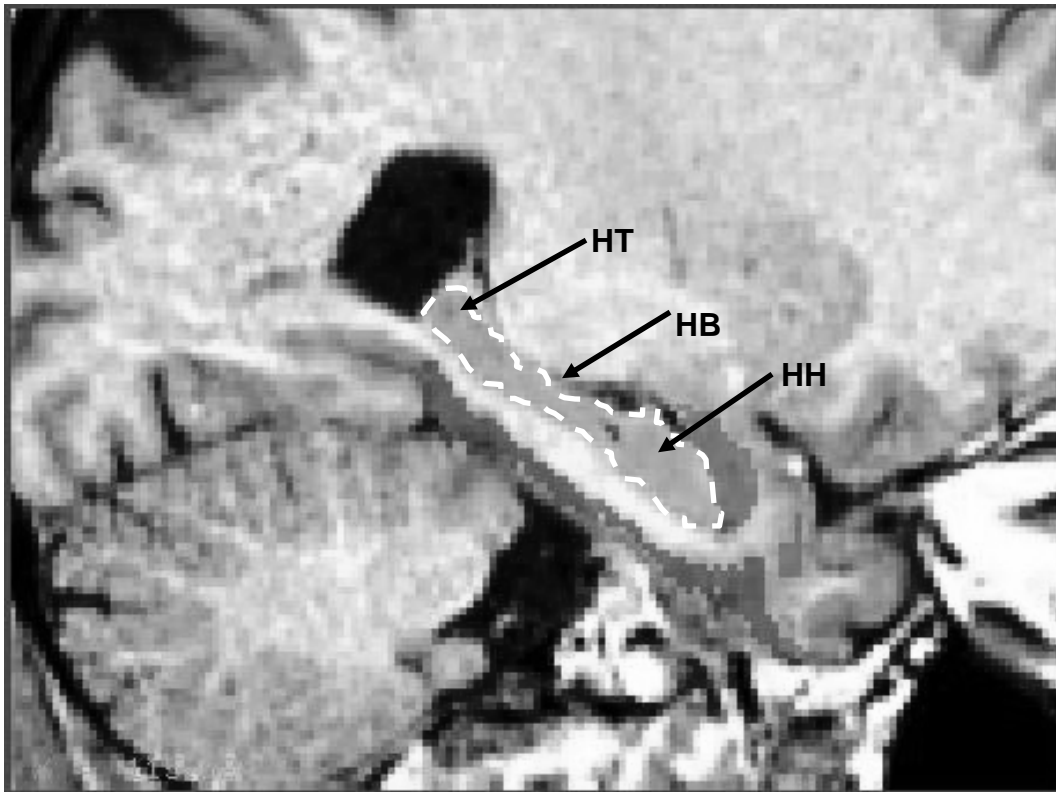


Abbildung 2.3: Sagittalschnitt durch den MTL eines gesunden Gehirns, rechter Hippocampus mit Kopf (HH), Körper (HB) und Schwanz (HT)

Die inferiore Abgrenzung des Hippocampus ist leicht möglich. Lateral muss der Schwanz des Hippocampus von dem Trigonum des Seitenventrikels unterschieden werden. Aus diesem Grund werden zwei weitere Reihen von Pixeln ausgelassen. Es wird auf diese Weise weiter gezeichnet, bis der Körper des Hippocampus (HB) erreicht wird. Seine Grenzen lassen sich sehr gut in sagittalen Schnitten erkennen. Der Hippocampus zusammen mit dem Entorhinalkortex ergibt eine S-förmige Struktur (linken Hippocampus) oder eine invertierte S-förmige Struktur (rechten Hippocampus). Zu dieser Struktur gehören das Subiculum, die vier Cornu ammonis-Regionen, der Gyrus dentatus und die Fimbria. Die ersten drei erscheinen als graue Substanz und die Fimbria, die aus Nervenfasern besteht, erscheint als weiße Substanz. Der Gyrus parahippocampalis liegt unter diesen Strukturen. Die inferolaterale Reihe von grauer Substanz wurde ausgelassen, denn es wird davon ausgegangen, dass sie

noch Teil des Gyrus parahippocampalis sind. Im Gegensatz dazu wurde die Fimbria bei der Markierung des Körpers des Hippocampus mit eingeschlossen. Bei der sagittalen Darstellung (Abbildung 2.3) ist die superiore Grenze des Körpers des Hippocampus besser zu erkennen. Der Gyrus dentatus zusammen mit den Cornu ammonis-Regionen und dem Subiculum wurden auch in dem Körper des Hippocampus eingeschlossen. Das Subiculum lässt sich nicht so gut von dem Entorhinalkortex trennen, da diese beiden Strukturen die gleichen Signalintensitäten haben. Aus diesem Grund wurde noch eine arbiträre Grenze definiert, eine Linie mit 45°-Winkel, die von dem am weitesten inferior gelegenen Teil des Hippocampus medial in die Richtung der Cisterna verläuft. Die laterale Grenze des Körpers des Hippocampus liegt neben dem Unterhorn des Seitenventrikels oder neben der caudal liegenden weißen Substanz. Wenn der Ventrikel nicht zu sehen ist, müssen wieder zwei Reihen von Pixeln grauer Substanz weggelassen werden. Medial wurde ebenfalls eine Reihe von Pixeln grauer Substanz des Körpers des Hippocampus weggelassen, da dieser Bereich zu der Cisterna gehört. Weiter anterior liegt der Kopf des Hippocampus. Der Schnitt, wo der Recessus uncinatus medialisuperior auftaucht, ist der erste Schnitt, in dem der Kopf des Hippocampus zu sehen ist. Der Kopf ist der Teil des Hippocampus, der am schwierigsten zu begrenzen ist. Der Grund dafür ist, dass superior zu dem Kopf des Hippocampus noch andere Strukturen, die aus grauer Substanz bestehen, vorhanden sind (Amygdala, Putamen und Globus Pallidus).

Bei der Markierung des Kopfs des Hippocampus wird die horizontale Darstellung verwendet (Abbildung 2.4). Die medialen und inferioren Grenzen wurden genauso wie bei dem Körper des Hippocampus identifiziert. Das Subiculum, die vier Regionen von Corpus Ammonis und der Gyrus dentatus wurden bei der Markierung ebenfalls mit eingeschlossen. Bei dem superomedialen Teil des Kopfs des Hippocampus ist

normalerweise eine Vorwölbung vorhanden, die am besten in der koronaren Darstellung zu sehen ist.

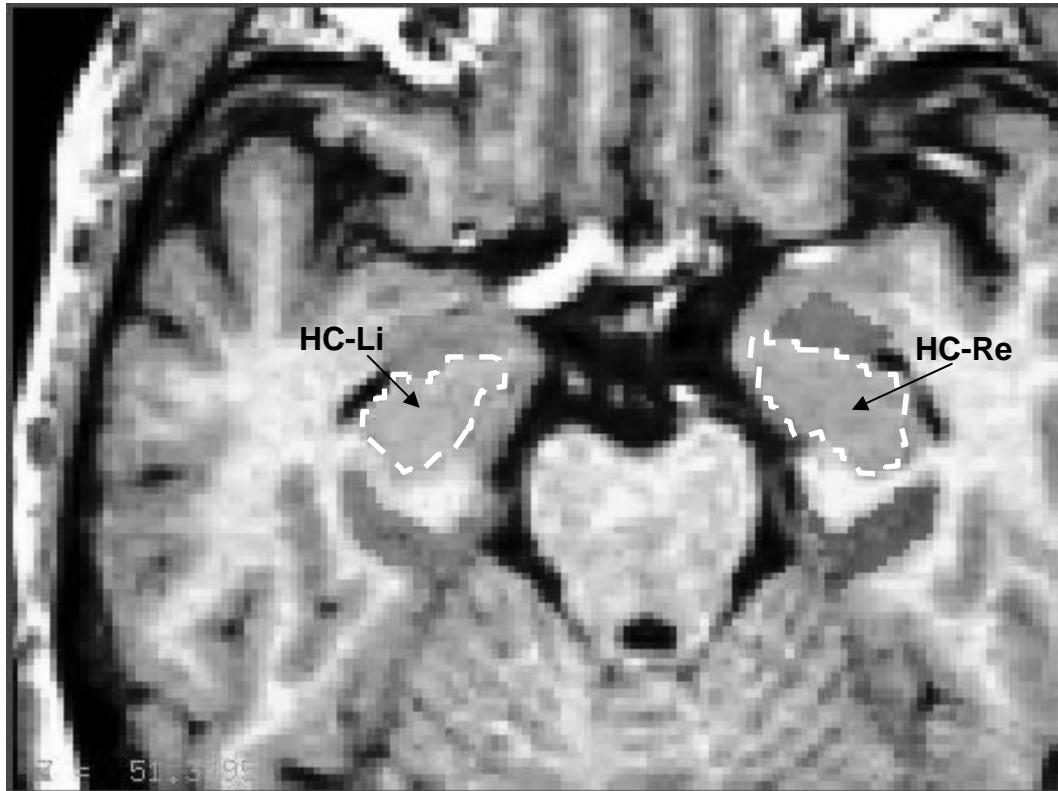


Abbildung 2.4: Horizontalschnitt durch den MTL eines gesunden Gehirns, linker (Li) und rechter (Re) Hippocampus

2.3.2.2 Vermessung der Amygdala (AG)

Die Amygdala liegt superoanterior zu dem Kopf des Hippocampus (Abbildung 2.5). Ihre Struktur ist im Gegensatz zum Hippocampus nicht so komplex. Ihre Abgrenzung ist allerdings in einer MRT-Aufnahme schwierig. Der Sulcus intrarhinalis trennt die Amygdala von dem Entorhinalkortex und das Temporalhorn des Seitenventrikels trennt sie von den temporo-lateral angrenzenden Strukturen. Der Sulcus endorhinalis trennt sie superomedial von der Substantia innominata. Lateral lässt sich die Amygdala nicht vom Putamen trennen.

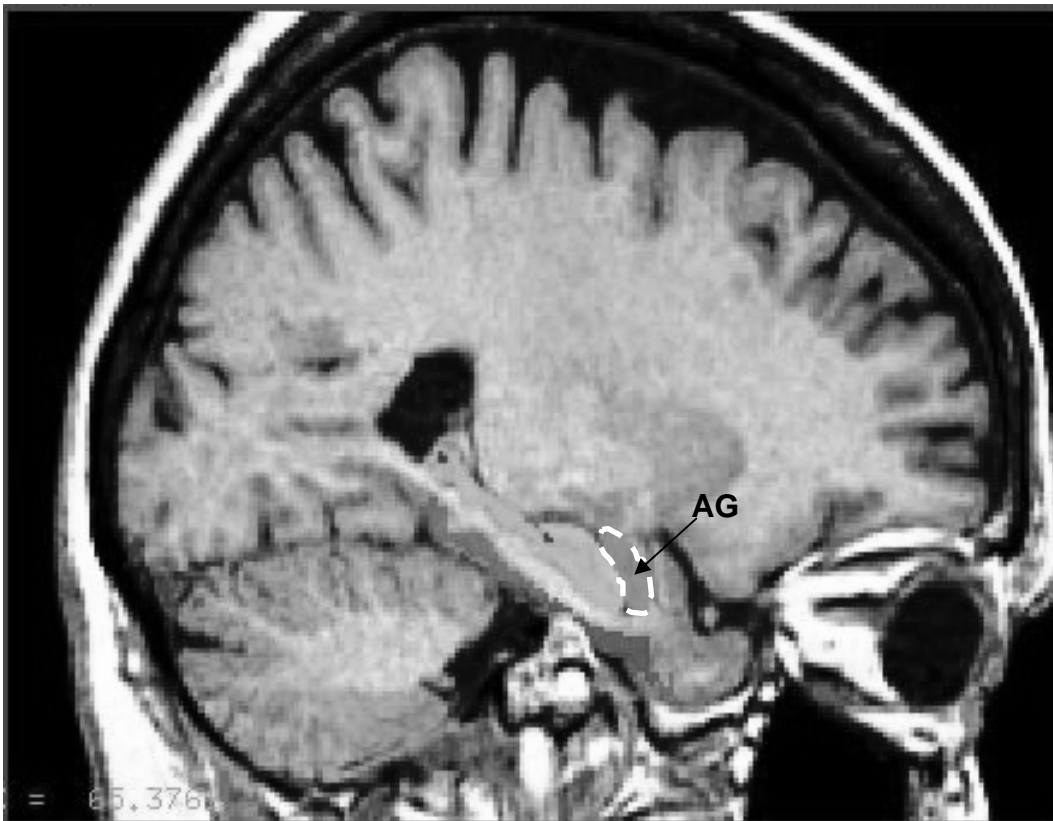


Abbildung 2.5: Sagittalschnitt durch den MTL eines gesunden Gehirns, rechte Amygdala

In dem koronaren Schnitt, wo die graue Substanz zuerst superior zu dem Alveus und lateral zu dem Kopf des Hippocampus auftaucht, ist das posteriore Ende der Amygdala zu sehen. Falls der Alveus nicht zu sehen ist, wird das Unterhorn des Seitenventrikels als Grenze verwendet.

Eine arbiträre horizontale Linie zwischen dem superolateralen Teil des Tractus opticus und dem Fundus des inferioren Teils des Sulcus circularis der Insula bildet die superiore Grenze zur Amygdala. Dabei können Teile der Amygdala ausgelassen werden, dies hat sich jedoch als eine gute Methode erwiesen, da so verhindert werden kann, Teile von Putamen und Claustrum fälschlicherweise mitzuerfassen. Falls die superiore Grenze der Amygdala sich gut erkennen lässt, d.h. wenn eine Reihe

von weißer Substanz zwischen der Amygdala und den anderen Strukturen liegt, muss die oben genannte Methode nicht angewendet werden.

Um die laterale und mediale Grenze der Amygdala zu identifizieren, wurde die horizontale Darstellung (Abbildung 2.6) verwendet.

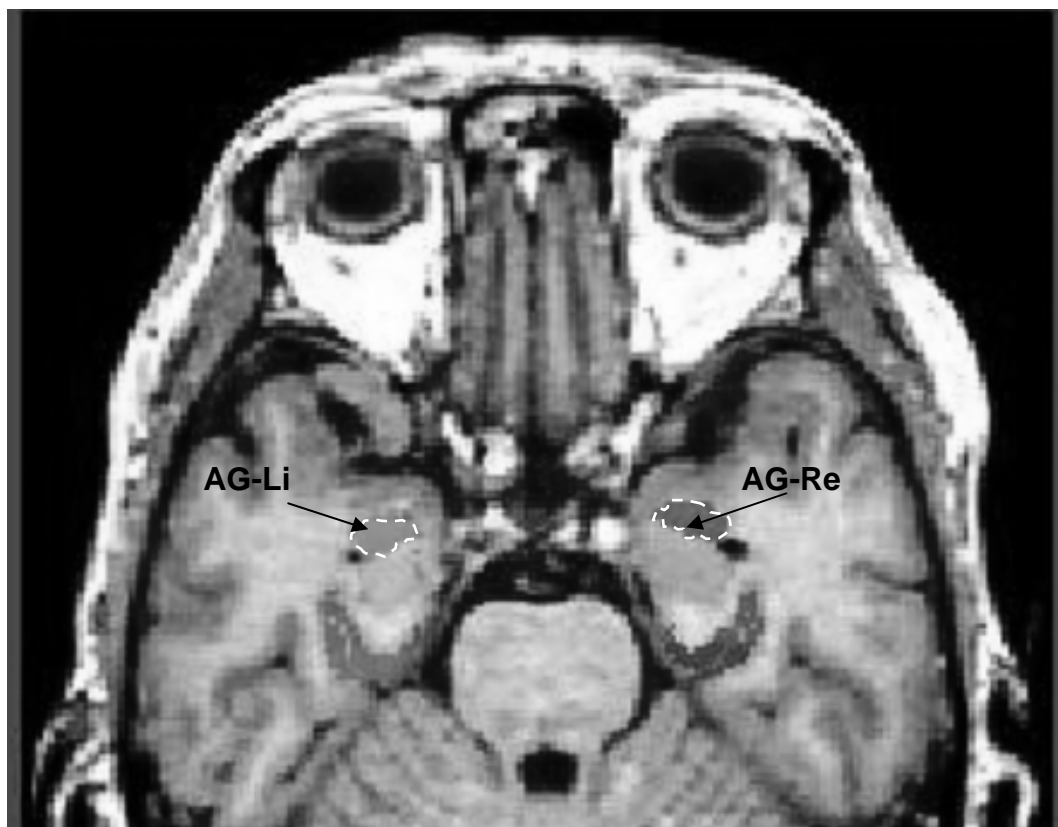


Abbildung 2.6: Horizontalschnitt durch den MTL eines gesunden Gehirns, rechte und linke Amygdala

Die mediale Grenze des posterosuperioren Teils der Amygdala ist leicht zu erkennen, da sie an dieser Stelle neben der Cisterna ambiens liegt. Weiter anterior und inferior gleichen sich der Entorhinalkortex (ERC) und die Amygdala optisch. Wenn der Entorhinalkortex bei dem horizontalen Schnitt leicht zu erkennen ist, wird er aus der Amygdala ausgeschlossen. Falls der Entorhinalkortex in mehr als 2 konsekutiven

Schnitten nicht zu sehen ist, wird ein Halbkreis von dem lateralen Ende des Seitenventrikels zum Alveus als arbiträre Grenze verwendet. Der Recessus uncinatus des Unterhorns des Seitenventrikels kann angewendet werden, wenn der Alveus nicht sichtbar ist.

Die laterale Grenze der Amygdala zeigt sich in horizontaler Darstellung als laterale Hälfte eines Halbkreises, der sich medial vom Recessus uncinatus des Unterhorns des Seitenventrikels und lateral zum Unterhorn des Seitenventrikels erstreckt.

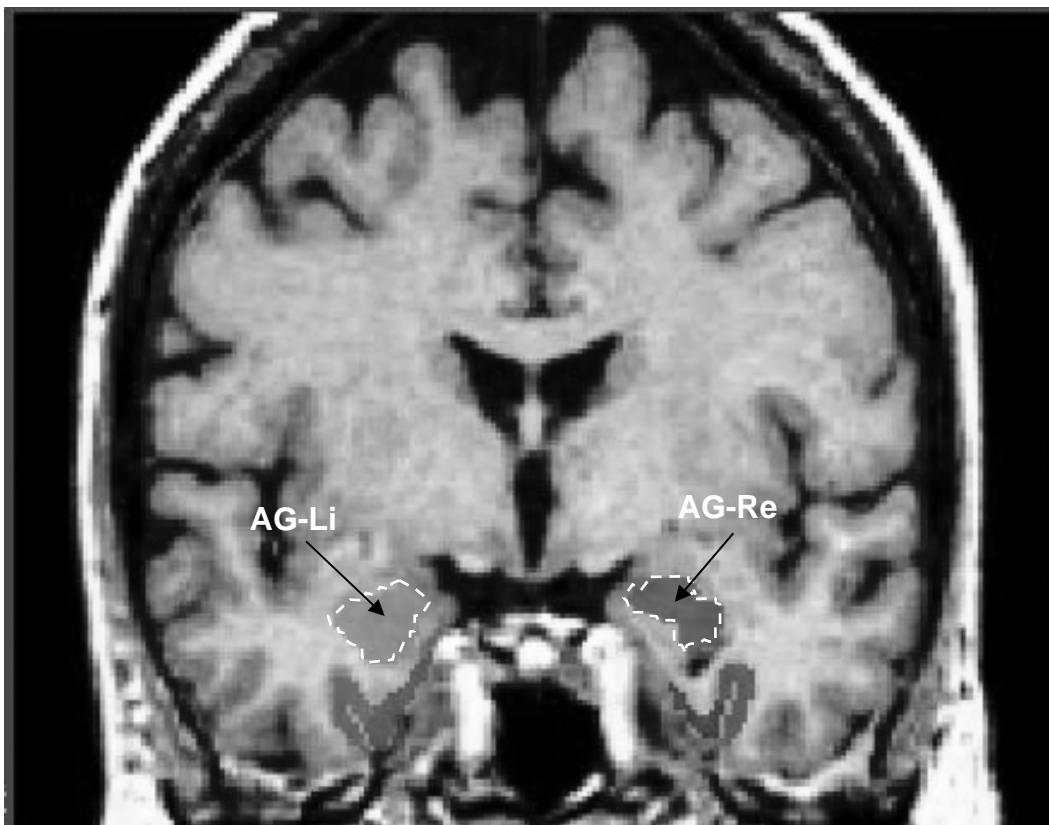


Abbildung 2.7: Koronarschnitt durch den MTL eines gesunden Gehirns, rechte und linke Amygdala

Der Alveus kann wieder als Grenze verwendet werden, falls der Recessus uncinatus nicht sichtbar ist. Wenn beide Strukturen nicht sichtbar sind, werden die daneben liegenden Schnitte zur Identifizierung dieser Strukturen benutzt.

Bei den koronaren Schnitten (Abbildung 2.7) lässt sich die inferiore Grenze der Amygdala leichter identifizieren. Die Incisura tentorii liegt zwischen der Amygdala und dem Entorhinalkortex. Die graue Substanz, die darunter liegt, wurde weggelassen. Die anteriore Grenze der Amygdala liegt bei dem Lateralsulcusabschluss. Der Abschluss ist in der horizontalen Darstellung leicht zu sehen.

2.3.2.3 Vermessung anderer Strukturen des Medialen Temporallappens (MTL)

In diesem Abschnitt wird die Markierung (Volumenbestimmung) der folgenden Strukturen beschrieben: Entorhinalkortex, Perirhinalkortex und Parahippocampalkortex.

Diese Strukturen werden nach dem Protokoll (Pruesser et al., 2002) in koronaren Bildern segmentiert. Die Segmentierung muss von anterior nach posterior durchgeführt werden. Wird die Richtung bei der Markierung verändert, ist die Vergleichbarkeit der Ergebnisse untereinander nicht gewährleistet. Zuerst muss das Limen insulae identifiziert und danach der Sulcus collateralis gezeichnet werden, um die richtige Platzierung der Cortices zu ermöglichen.

2.3.2.3.1 *Limen insulae (FTV)*

Der Verbund aus weißer Substanz, der den Temporallappen und den Frontallappen verbindet, wird in dem Protokoll von Pruessner et al. (Pruesser et al., 2002) Frontotemporalverbindung (FTV) genannt. Diese Struktur wird in dieser Arbeit als Limen insulae bezeichnet. Bei dem hier verwendeten Protokoll liefert das Limen insulae einen wichtigen Grenzwert für die Segmentierung der anderen Strukturen. Der untere MR-Signalgrenzwert für die Identifikation von weißer Substanz ist 10% geringer als der im medialen Teil der Commissura anterior. Zur Bestimmung des Limen insulae ist eine spezifische Signalintensität von mindestens 8 aufeinander folgenden Voxeln, die Frontal- und Temporallappen verbinden, erforderlich.

2.3.2.3.2 *Sulcus collateralis*

Alle Strukturen dieses Protokolls werden nach der Form und Lage des Sulcus collateralis (CS) markiert. Aus diesem Grund ist die korrekte Beschreibung dieser Struktur von großer Bedeutung und hat Einfluss auf die Größe der durch ihn begrenzten Strukturen.

Zuerst wird ein Schnitt in dem posterioren Teil des Hippocampus ausgesucht, in dem der Sulcus collateralis inferomedial zu der lateralen Grenze des Hippocampus gut sichtbar ist. Um sicher zu sein, dass der ausgesuchte Sulcus wirklich dem CS entspricht, müssen die danebenliegenden Sulci - Sulcus occipito temporalis, Sulcus temporalis inferior und Sulcus temporalis superior- identifiziert werden.

Falls eine eindeutige Identifikation des CS trotz Anwendung dieser Regel nicht möglich ist, kann eine andere Stelle 10 mm von der ersten entfernt ausgesucht werden, wo die wie oben beschriebene Prozedur durchgeführt wird, bis der CS ohne Problem zu erkennen ist. Der CS wird dann vom Fundus zu der kortikalen Oberfläche markiert. Dieser Sulcus soll nur die Dicke eines Voxels haben, ohne Rücksicht auf seine scheinbare Dicke. Der Sulcus muss dann entsprechend dem, was in sagittaler Ausrichtung zu sehen ist, weitergezeichnet werden. Der Sulcus wird in allen Schnitten auf gleiche Weise markiert. Es muss sichergestellt sein, dass immer nur der CS markiert wird und nicht andere angrenzende Sulci, so dass immer auch die Darstellungen in den anderen Orientierungsrichtungen beachtet werden müssen. Auf diese Weise wird der CS weitermarkiert, wenn kein Abbruch oder Seitenast des CS vorhanden ist. Falls der CS sich zum Beispiel mit dem Sulcus occipito temporalis verbindet, muss darauf geachtet werden, ab welchem Punkt der neue Sulcus als eine Verzweigung des CS berücksichtigt werden kann. Dieser Punkt liegt dort, wo der zweite Teil des CS weniger als 10 mm von dem ersten Teil entfernt ist und der zweite Sulcus mit dem ersten Teil in dem medialen Teil des Temporallappens übergeht. Falls diese beiden Bedingungen nicht länger gegeben sind, wurde der zweite Sulcus als Sulcus occipito temporalis behandelt. Bei einer Unterbrechung des CS wurde die schiefhorizontale Darstellung angewendet, um festzustellen, ob die Stelle, wo der CS zuerst auftaucht, richtig identifiziert wurde. Bei den Schnitten, in denen der CS nicht sichtbar ist, wird durch einen Pixel ein virtueller CS pro Koronarschnitt gezeichnet. Diese Prozedur ist wichtig, um die Markierung der um den CS liegenden Strukturen zu erlauben.

Damit sein anteriores Ende bestimmt werden kann, muss der Sulcus collateralis zwei Kriterien erfüllen:

- Die Tiefe des Sulcus muss mindestens 4 mm sein. Dies bedeutet, dass er nach dem Protokoll 4 senkrechte oder horizontale Pixels oder 2,5 diagonale Pixels aufweisen muss.
- Der Sulcus muss von einem Kreis oder Halbkreis grauer Substanz umringt sein.
- Das posteriore Ende des Sulcus collateralis liegt in dem Schnitt, in dem der Hippocampus zuletzt noch vorhanden ist.

2.3.2.3.3 *Perirhinalkortex*

Das anteriore Ende des Perirhinalkortex (PRC) liegt entweder am anterioren Ende des Sulcus collateralis (CS) oder bei dem Limen insulae Sein Platz ist abhängig davon, welche Struktur am meisten anterior liegt. Üblicherweise tauchen der CS und das Limen insulae zusammen mit der ersten Erscheinung der Amygdala auf. Falls das anteriore Ende des CS weiter anterior als das Limen insulae liegt, dann ist die anteriore Grenze des CS die rostrale Grenze des Perirhinalkortex. Falls der CS zusammen mit dem Limen insulae oder posterior dazu beginnt, liegt das rostrale Ende des CS 1 mm anterior zu dem Limen insulae.

Bei Schnitten, in denen die Amygdala vorhanden ist, liegen die am meisten lateralen Teile des Perirhinalkortex neben der inferomedialen Grenze der Amygdala (Abbildung 2.8). Es besteht trotzdem keine direkte Verbindung zwischen der Amygdala und der inferioren oder lateralen Grenze des Perirhinalkortex. Zwischen den beiden Strukturen befindet sich entweder ein Bund weißer Substanz oder der Sulcus semi-anularis. Falls der Bund weißer Substanz nicht in den MR-Aufnahmen zu sehen

ist, muss eine Pixelreihe grauer Substanz ausgelassen werden, damit die Amygdala oder der Gyrus piriformis sich von dem Perirhinalkortex unterscheiden.

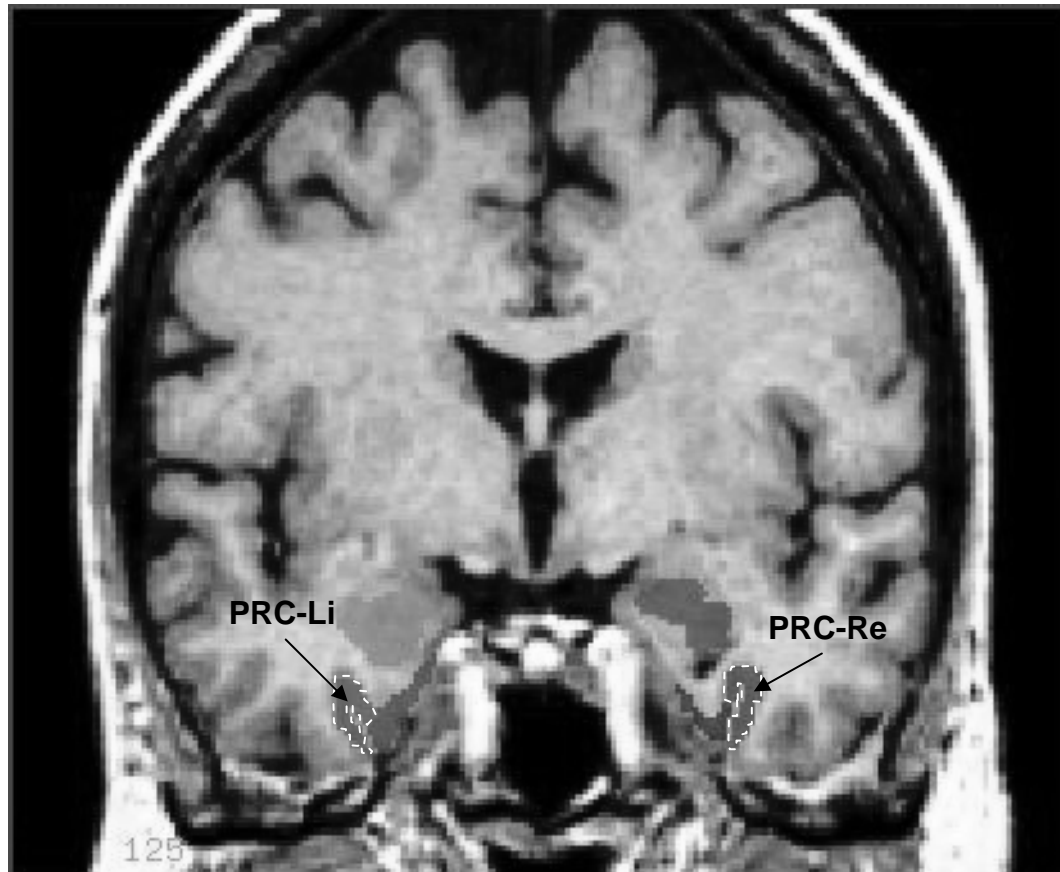


Abbildung 2.8: Koronarschnitt durch den MTL eines gesunden Gehirns, linker und rechter Perirhinalkortex

Die inferolaterale Grenze des Perirhinalkortex hängt von dem Vorhandensein des Sulcus collateralis ab. Falls der CS nicht in den am meisten rostralen Teilen des Perirhinalkortex vorhanden ist, erreicht der Perirhinalkortex entweder den Fundus des Sulcus temporalis inferior oder den Fundus des Sulcus temporalis superior. Es hängt davon ab, welche Struktur sichtbar ist. Falls ein CS vorhanden ist, liegt die laterale Grenze des Perirhinalkortex an der Kante der lateralen Erhebung des CS. Falls zwei CS vorhanden sind, liegt die laterale Grenze des Perirhinalkortex in dem Fundus des am meisten lateral gelegenen CS (Insausti et al., 1998).

2.3.2.3.4 Entorhinalkortex (ERC)

Der Entorhinalkortex liegt inferior zu Amygdala und Gyrus piriformis und superior zum Sulcus collateralis und Perirhinalkortex. Das anteriore Ende des Entorhinalcortex hängt auch von der Länge des Sulcus collateralis ab. Falls der Sulcus collateralis sich anterior zu dem Limen insulae verlängert, liegt das anteriore Ende des Entorhinalcortex 2 mm posterior zu der ersten Erscheinung des Limen insulae. Falls das Gegenteil passiert, liegt die anteriore Grenze des Entorhinalcortex am anterioren Ende des Sulcus collateralis. Die superolaterale Grenze des Entorhinalcortex liegt neben dem inferomedialen Teil der Amygdala, falls sie in diesem Schnitt schon vorhanden ist (Abbildung 2.9).

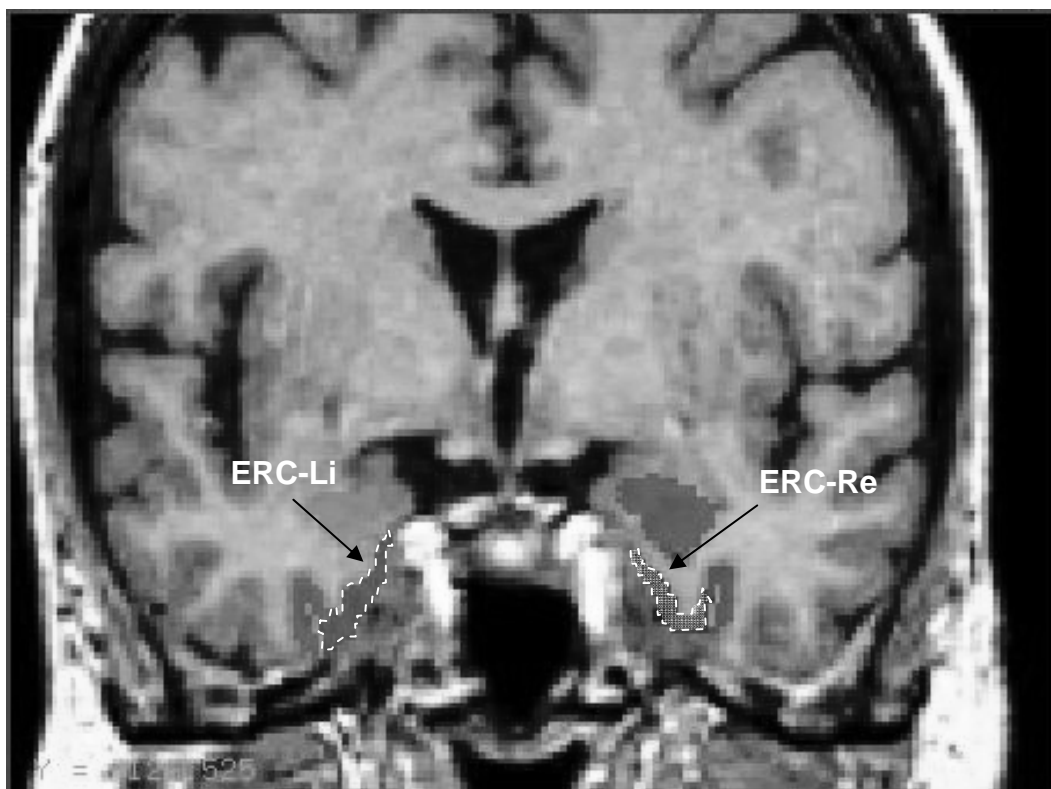


Abbildung 2.9: Koronarschnitt durch den MTL eines gesunden Gehirns, linker und linker ERC

Falls die Amygdala noch nicht zu sehen ist, wird die Oberfläche weißer Substanz des Entorhinalkortex superomedial verlängert. Damit wird eine virtuelle Grenze zwischen dem Entorhinalkortex und den oben liegenden Strukturen grauer Substanz definiert. Falls der Sulcus semi-anularis vorhanden ist, ist er die superiore Grenze des Entorhinalkortex. Die laterale Grenze des Entorhinalkortex ist der Mittelpunkt der medialen Erhebung des Sulcus collateralis. Der Übergang zwischen grauen und weißen Substanzen repräsentiert lateral die Grenze des Entorhinalkortex. Medial stellt der Übergang zwischen grauer Substanz und Liquor oder grauer Substanz und Dura die Grenze des Entorhinalkortex dar.

Nach diesen Regeln können der Entorhinalkortex und der Perirhinalkortex rostrocaudal segmentweise markiert werden. Weiter caudal taucht der Hippocampus auf, der zur superioren Grenze des Entorhinalkortex wird. Das Subiculum wurde nicht gekennzeichnet und aus diesem Grund liegt zwischen dem Hippocampus und dem Entorhinalkortex eine nicht markierte Region. Bei den posterioren hippocampalen Schnitten ist das Ende des Gyrus intralimbicus und der hippocampalen Fissur in koronarer Darstellung zu sehen. Dies kennzeichnet das caudale Ende des Entorhinalkortex. Das Ende des Entorhinalkortex liegt 2 mm posterior zu dem Ende des Gyrus intralimbicus. Posterior dazu wird der Entorhinalkortex durch den Perirhinalkortex ersetzt. Der Perirhinalkortex setzt sich noch 2 mm fort und wird dann ganz durch den Parahippocampalkortex bis zum Ende des Hippocampus ersetzt.

2.3.2.3.5 Parahippocampalkortex (PHC)

Am rostralen Ende des Parahippocampalkortex sind, wie bei den rostralen Schnitten des Perirhinalkortex, die inferioren und posterioren Grenzen identisch. Der Parahippocampalkortex erstreckt sich von der inferioren Grenze des Hippocampus bis zum lateralen Rand des CS. Falls zwei CS vorhanden sind, erstreckt sich der Parahippocampalkortex bis zum Fundus des lateralsten CS. Der Sulcus calcarinus taucht neben dem Schwanz des Hippocampus auf. Wenn dieser Sulcus vorhanden ist, ist sein inferiorer Rand die superiore Grenze des Parahippocampalkortex. Die ventrale Grenze des Parahippocampalkortex ist identisch mit der des Perirhinalkortex.

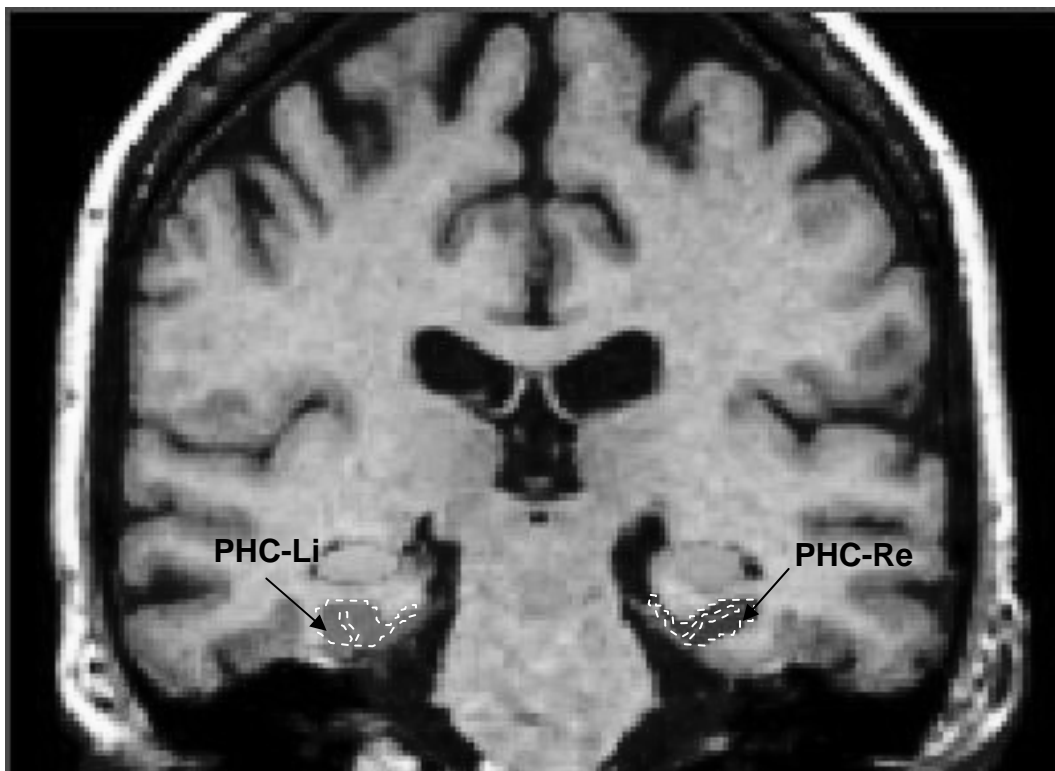


Abbildung 2.10: Koronarschnitt durch den MTL eines gesunden Gehirns, linker und rechter PHC

Tabelle 2.3: Richtlinien der Markierung des Perirhinal-, Entorhinal- und Parahippocampalkortex (nach Pruessner et al., 2002)

Struktur	Perirhinalkortex (PRC)	Entorhinalkortex (ERC)	Parahippocampalkortex (PHC)
Anteriore Grenze	Abhängig von der Größe des CS: Falls der CS sich weiter nach vorne als das Limen insulae erstreckt, ist die anteriore Spitze des CS die anteriore Grenze des PRC. Falls der CS kürzer oder genauso lang wie das Limen insulae ist, liegt die PRC-Grenze 1mm vor der Limen insulae.	Abhängig von der Länge des CS: Falls der CS sich weiter nach anterior als das Limen insulae erstreckt, ist die anteriore Grenze des CS 2mm hinter der Limen insulae. Falls der CS kürzer als die FTV ist, ist die vordere Grenze des CS die rostrale Grenze des ERC.	5 mm posterior des Endes des Gyrus intralimbicus
Posteriore Grenze	4 mm posterior des Endes des Gyrus intralimbicus, der 2mm posterior zum Ende des ERC liegt.	2 mm nach dem Ende des Sulcus intralimbicus posterior gelegen.	Letzter Schnitt in ACPC-Orientierung, wo der Hippocampus neben dem Seitenventrikel erkannt werden kann.
Mediale Grenze	Vor dem Auftreten des ERC: fiktive Verlängerung der weißen Substanz unterhalb dem Gyrus piriformis; falls die Amygdala vorhanden ist, wird die Verlängerung der weißen Substanz der Amygdala verwendet; falls der ERC vorhanden ist, der Mittelwert der medialen Erhebung des CS; falls 2 CS vorhanden sind, wird der Mittelwert der am weitesten medial gelegenen Erhebung verwendet.	Mögliche mediale Grenzen: am weitesten medial liegender Punkt des temporalen Kortex; Amygdala, falls sie vorhanden ist; Hippocampus, wenn er vorhanden ist (außer Subiculum)	In den ersten 4-6 Schnitten ist der Hippocampus (außer Subiculum) die superomediale Grenze. Falls der Sulcus calcarinus vorhanden ist, ist sein inferiorer Rand die mediale Grenze.
Laterale Grenze	Es kann vorkommen, dass der CS in den am weitesten rostral liegenden Schnitten nicht vorhanden ist. In diesem Fall erstreckt sich der PRC bis zu dem Fundus des Sulcus temporalis inferior oder zu dem Sulcus occipito temporalis. Falls ein CS vorhanden ist, ist die laterale Grenze der seitliche Rand der lateralen Erhebung dieses CS. Falls 2 CS vorhanden sind, ist die laterale Grenze der Fundus des am meisten lateral gelegenen CS.	Immer der Mittelpunkt der medialen Erhebung des zuerst erscheinenden CS.	Gleich wie bei PRC: Falls ein CS vorhanden ist, ist der laterale Rand der lateralen Erhebung die Grenze. Falls zwei CS vorhanden sind, wird der Fundus des weiter außen liegenden CS als Grenze verwendet.
Details	<u>Limen insulae (FTV)</u> : Bündel weißer Substanz zwischen dem temporalen und dem frontalen Lappen. Eine spezifische Signalintensität von mindestens 8 aufeinander folgenden Voxeln ist erforderlich.	Falls der CS unterbrochen ist, wird der CS als ein Voxel weitergezeichnet.	_____

Die segmentweise Markierung des Parahippocampalkortex (Abbildung 2.10) erstreckt sich bis zum posterioren Ende des Hippocampus, wo sich neben dem Seitenventrikel eine runde Masse von grauer Substanz befindet.

In *Tabelle 2.3* sind die Richtlinien zur Markierung von Perirhinal-, Entorhinal- und Parahippocampalkortex, basierend auf dem Protokoll nach Pruessner et al. (Pruessner et al., 2002), zusammengefasst.

Die Bestimmung der Volumina der verschiedenen Bereiche des medialen Temporalappens mit Hilfe des Programms DISPLAY erfolgt anhand der transformierten Bild-
daten (Talairach-Transformation, vgl. Abschnitt 2.3.1) der MRT-Scans. Die gemessenen Volumina werden daher im Weiteren als regionale Relativvolumina (RRV) bezeichnet.

2.4 Statistische Analyse

Zur Überprüfung der Intra- und Interreliabilität der Bestimmungen wurde folgendes Verfahren gewählt. Fünf zufällig ausgewählte MRT-Aufnahmen wurden fünfmal durch den Haupttrater ausgewertet. Zusätzlich wurden diese fünf MRT-Aufnahmen von drei weiteren Ratern ausgewertet. Anschließend wurden für diese Bestimmungen die Intraklassen-Koeffizienten berechnet (Shrout & Fleiss, 1979).

Die Unterschiede der RRV zwischen AD-Patienten und Kontrollpersonen wurden durch Kovarianzanalyse bestimmt. Mit der Kovarianzanalyse wird überprüft, wie bedeutsam eine intervallskalierte Kontrollvariable für die Untersuchung ist (Bortz,

1999). Die verschiedenen RRV waren dabei die abhängigen Variablen, die Gruppenzugehörigkeit die unabhängige Variable. Da das Alter einen Einfluss auf das Gehirnvolumen hat (Scahill et al., 2003; Ge et al., 2002), wurde das Alter als Kovariate berücksichtigt.

Zunächst wurde untersucht, wie stark die regionalen Relativvolumina der MTL-Strukturen vom Alter, dem MMST-Ergebnis, dem Geschlecht und dem ApoE-Genotyp abhängig sind.

Die Bestimmung des Zusammenhangs zwischen Alter und der Größe der verschiedenen regionalen Relativvolumina (RRV) erfolgte durch Produktmomentkorrelation nach Pearson, da das Alter intervallskaliert ist. Diese Korrelation beschreibt die Enge des linearen Zusammenhangs zwischen zwei intervallskalierten Variablen. Sie wird berechnet, indem man die Kovarianzen beider Gruppen durch das Produkt ihrer Standardabweichungen dividiert. Die so ermittelten Werte können sich zwischen +1 und -1 bewegen. Ein Wert von +1 deutet auf einen perfekten positiven Zusammenhang hin, -1 auf einen perfekten negativen Zusammenhang. Ein Wert von 0 auf die Abwesenheit eines linearen Zusammenhangs.

Brosius (Brosius, 2002) hat eine mögliche Interpretation des Wertes des Korrelationskoeffizienten präsentiert (Tabelle 2.4).

Der Einfluss von Geschlecht und ApoE-Genotyp auf die RRV wurde durch T-Tests ermittelt. In einem T-Test bei unabhängigen Stichproben werden zwei Mittelwerte miteinander verglichen. Dabei wird untersucht, ob sich aus den Stichprobenbeobachtungen schließen lässt, dass die beiden Mittelwerte in der Grundgesamtheit vonein-

ander verschieden sind (Brosius, 2002). Untersuchungen der Abhängigkeit der RRV von den verschiedenen Einflussfaktoren erfolgten getrennt für AD-Patienten und die Kontrollgruppe.

Tabelle 2.4: Aussage des Korrelationskoeffizienten nach Brosius (2002)

Betrag des Korrelationskoeffizienten	Mögliche Interpretation
0	Keine Korrelation
über 0 bis 0,2	Sehr schwache Korrelation
0,2 bis 0,4	Schwache Korrelation
0,4 bis 0,6	Mittlere Korrelation
0,6 bis 0,8	Starke Korrelation
0,8 bis 1	Sehr starke Korrelation
1	Perfekte Korrelation

Wegen der unterschiedlichen Skaliertheit der Variablen kommen unterschiedliche Korrelationsverfahren zum Einsatz. Die Korrelationsanalyse von Volumina und MMST-Ergebnissen wurde mit Hilfe der Spearman Rangkorrelation durchgeführt, da es sich bei den MMST- Ergebnissen nicht um intervallskalierte, sondern um ordinalskalierte Variablen handelt. Bevor die Korrelation berechnet wurde, mussten die MMST- Ergebnisse rangskaliert werden.

Es wurden zum Vergleich des Grades der Atrophie zwischen den verschiedenen RRV logistische Regressionsanalysen durchgeführt, um festzustellen, wie gut anhand der verschiedenen Medialtemporallappenvolumina die Gruppenzugehörigkeit bestimmt werden kann (Sensitivität und Spezifität). Bei dieser Berechnungsmethode ist es möglich, verschiedene weitere Einflussfaktoren wie z.B. Alter oder Geschlecht als Kovariate zu berücksichtigen.

Um zu überprüfen, ob die anatomische Variabilität des Sulcus collateralis einen Einfluss auf die Ergebnisse der statistischen Analyse hat, wurden die RRV, die durch den Sulcus collateralis begrenzt sind, korrigiert, indem die spezifischen Volumina auf die Länge der dazugehörigen Sulci collateralis geteilt wurde.

Die statistischen Berechnungen wurden mit dem „Statistical Package for the Social Sciences“ (SPSS Inc, Chicago, USA) für Windows Version 11.5 ausgeführt.

Statistische Signifikanz wurden ab einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ angenommen.

3 ERGEBNISSE

3.1 Gruppenparameter

Die Geschlechtsverteilung der beiden Gruppen war ähnlich. In der AD-Gruppe waren 18 Frauen und 16 Männer, während die Kontrollgruppe aus 11 Frauen und 11 Männer bestand (Pearson Chi-Quadrat-Test: $\chi^2 = 0,05$, $df = 1$, $p = 0,83$). Das Durchschnittsalter der AD- und der Kontrollgruppe waren jedoch unterschiedlich: Bei der AD-Gruppe betrug es 69,0 Jahre (SD = 8,0; Altersintervall = 53,4-86,0), bei der Kontrollgruppe 61,5 Jahre (SD = 8,9; Altersintervall = 50,1 - 79,1).

Der Durchschnittswert der im MMST erzielten Punkte war zwischen den beiden Gruppen unterschiedlich. Die AD-Gruppe hatte einen Durchschnitt von 23,1 Punkten (SD = 4,1) und die Kontrollgruppe einen Wert vom 29,4 (SD = 0,7). Von den 34 AD-Patienten hatten 6 eine mittelschwere (zwischen 9 und 20 Punkten) und 28 leichte Demenz (mehr als 19 Punkte).

3.2 Reliabilität der Vermessungsmethode

Die Reliabilität der Vermessungsmethode wurde mit Hilfe des Intraklassenkorrelationskoeffizienten berechnet, für alle hier aufgeführten Maße (Shrout & Fleiss, 1979). Die Ergebnisse dieser Analyse sind in Abbildung 3.1 dargestellt. Wie der Abbildung zu entnehmen ist, schwanken die Intraklassenkoeffizienten zwischen 0,70 und 0,95 und liegen damit in einem guten bis sehr guten Bereich, was die Fehlervarianz für die weiteren Auswertungen niedrig hält.

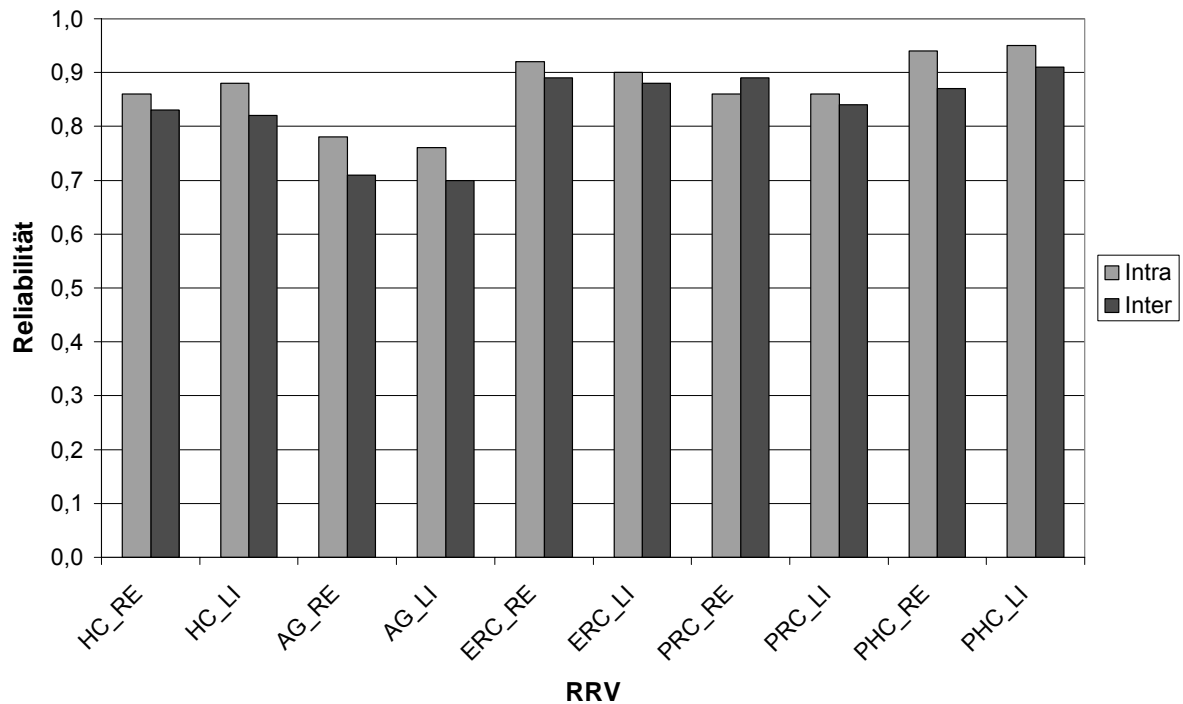


Abbildung 3.1: Ergebnisse der Überprüfung der Reliabilitätsberechnungen

3.3 Kovarianzanalyse

Da bei dem verwendeten Protokoll die Größe des gemessenen Volumens von Entorhinal-, Perirhinal- und Parahippocampalkortex von der Länge des zugehörigen Sulcus collateralis abhängig ist, wurden bei diesen MTL-Strukturen bei den statistischen Auswertungen der Messergebnisse nicht nur die reinen Volumenwerte untersucht, sondern auch die durch den jeweiligen Sulcus collateralis korrigierten Werte. Dazu wurde das jeweilige RRV durch die Länge des dazugehörigen Sulcus collateralis geteilt.

Ein Vergleich der Mittelwerte unter Verwendung des Alters als Kovariate ergab, dass bis auf die Struktur des linken Entorhinalkortex (ERC) bei allen RRV ein signifikanter Unterschied zwischen AD-Patienten und Kontrollgruppe besteht (Tabelle 3.1).

In Abbildung 3.2 sind die Mittelwerte sowie die zugehörigen Standardabweichungen aus Tabelle 3.1 in Diagrammform dargestellt. Die Ergebnisse der auf den CS bezogenen Strukturen sind in der Abbildung nicht wiedergegeben. Wie Tabelle 3.1 verdeutlicht, führt bei keinem der RRV die Berücksichtigung des CS zu einer Verbesserung der Ergebnisse im Sinne einer deutlicheren Unterscheidung zwischen AD-Patienten und Kontrollgruppe. Außerdem erlauben die Unterschiede in Einheit und der Größenordnung der absoluten Ergebniswerte keine gemeinsame Darstellung.

Tabelle 3.1: Kovarianzanalyse mit Alter als Kovariate

RRV ¹⁾ bzw. RRV ^{1)/CS}	AD (n=34)		KG (n=22)		ANOVA	
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	F	p
HC_RE	2239,79	670,061	3321,41	543,895	30,0	< 0,001
HC_LI	2232,88	636,005	3158,52	582,388	19,39	< 0,001
AG_RE	673,41	263,021	1000,57	298,736	11,82	0,01
AG_LI	760,91	232,526	975,67	249,480	6,257	0,016
ERC_RE	635,24	228,690	805,91	225,560	6,436	0,014
ERC_RE / CS	4,339	1,734	4,98	1,356	1,996	0,164
ERC_LI	597,94	200,785	709,27	193,510	2,488	0,121
ERC_LI / CS	3,804	1,471	4,327	1,743	1,084	0,303
PRC_RE	1586,71	579,927	2434,41	974,284	14,60	< 0,001
PRC_RE / CS	125,75	117,54	265,44	226,42	3,618	0,063
PRC_LI	1649,82	707,705	2261,73	929,115	4,894	0,031
PRC_LI / CS	173,95	226,70	170,09	100,68	0,143	0,707
PHC_RE	1136,21	285,956	1605,73	364,154	24,54	< 0,001
PHC_RE / CS	6,870	1,604	9,061	1,485	20,51	< 0,001
PHC_LI	1279,38	359,772	1656,18	385,852	9,849	0,003
PHC_LI / CS	8,079	1,804	10,341	3,365	8,224	0,006

¹⁾ Regionale Relative Volumina in [mm³]

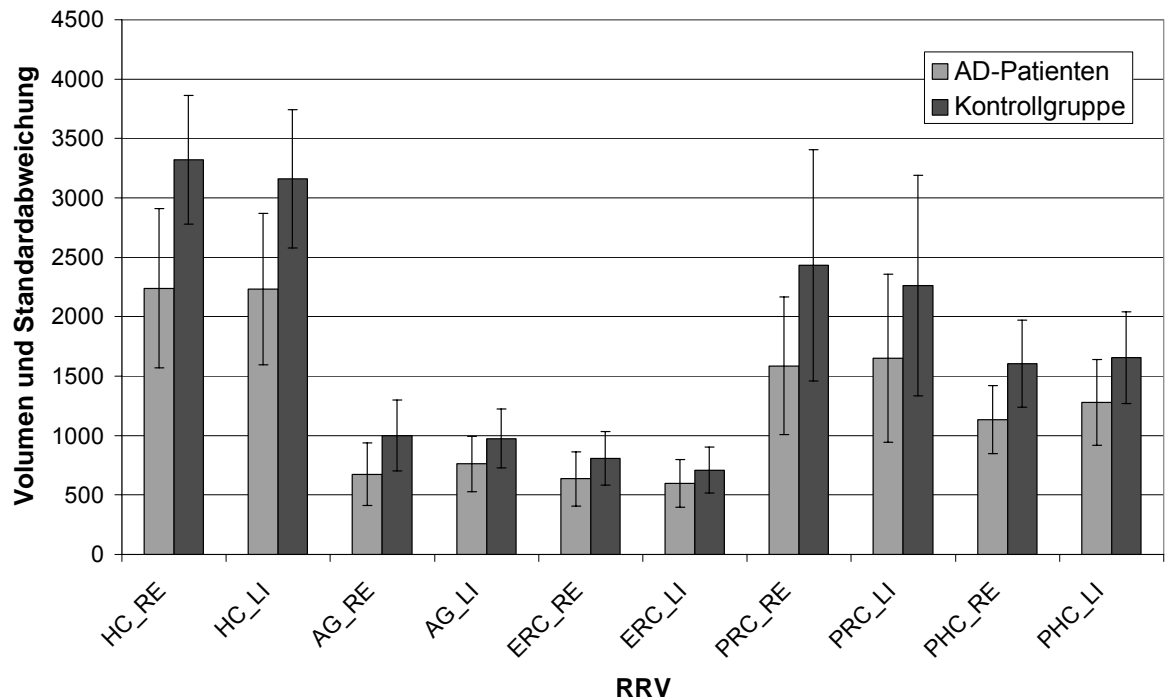


Abbildung 3.2: Mittelwerte und zugehörige Standardabweichungen der Volumina der Substrukturen des MTL

Wird neben dem Alter auch noch das Geschlecht als zusätzliche Kovariate berücksichtigt, so zeigt sich eine leichte Verbesserung des Ergebnisses beim rechten Hippocampus und beim rechten Parahippocampalkortex (PHC), die grundlegende Aussage bleibt jedoch unverändert. Auch hier ergibt sich aus der Berücksichtigung des Sulcus collateralis kein positiver Einfluss auf die Ergebnisse der statistischen Auswertung (Tabelle 3.2).

Insgesamt kann auf der Basis der im Rahmen der vorliegenden Studie gewonnenen Ergebnisse festgehalten werden, dass die Verminderung des RRV linksseitig stets geringer ist als rechtsseitig.

Tabelle 3.2: Kovarianzanalyse mit Alter und Geschlecht als Kovariate

RRV ¹⁾ bzw. RRV ¹⁾ /CS	AD (n=34)		KG (n=22)		ANOVA		ΔVolumen
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	F	p	[%]
HC_RE	2239,79	670,061	3321,41	543,895	31,53	< 0,001	-32,56
HC_LI	2232,88	636,005	3158,52	582,388	19,90	< 0,001	-29,31
AG_RE	673,41	263,021	1000,57	298,736	12,13	0,01	-32,69
AG_LI	760,91	232,526	975,67	249,480	6,18	0,016	-22,01
ERC_RE	635,24	228,690	805,91	225,560	6,34	0,015	-21,17
ERC_RE / CS	4,339	1,734	4,98	1,356	1,94	0,17	-12,87
ERC_LI	597,94	200,785	709,27	193,510	2,47	0,122	-15,69
ERC_LI / CS	3,804	1,471	4,327	1,743	1,11	0,297	-12,08
PRC_RE	1586,71	579,927	2434,41	974,284	14,36	< 0,001	-34,82
PRC_RE / CS	125,75	117,54	265,44	226,42	3,62	0,063	-52,62
PRC_LI	1649,82	707,705	2261,73	929,115	4,99	0,03	-27,05
PRC_LI / CS	173,95	226,70	170,09	100,68	0,13	0,722	+2,27
PHC_RE	1136,21	285,956	1605,73	364,154	29,2	< 0,001	-29,24
PHC_RE / CS	6,870	1,604	9,061	1,485	20,26	< 0,001	-24,18
PHC_LI	1279,38	359,772	1656,18	385,852	11,14	0,002	-22,75
PHC_LI / CS	8,079	1,804	10,341	3,365	8,1	0,006	-21,87

¹⁾ Regionale Relative Volumina in [mm³]

3.4 Atrophie der MTL-Strukturen

Der Grad der Atrophie der MTL-Strukturen der AD-Patienten wurde mit dem der Kontrollpersonen unter Berücksichtigung der verschiedenen Einflussparameter (Alter, Grad der Kognitiven Beeinträchtigung / MMST, Geschlecht, ApoE-Genotyp) verglichen.

Für die Gruppe der Kontrollpersonen kann für die linke Amygdala ein signifikanter Einfluss des Alters auf die Größe nachgewiesen werden, im Sinne von geringer wer-

dendem Volumen bei höherem Alter (Tabelle 3.3). Bei den übrigen Volumenwerten zeigt sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Größe des RRV und dem Alter.

Durch Berücksichtigung des Sulcus collateralis bei der statistischen Auswertung der Volumenwerte kann auch für den rechten Perirhinalkortex ein signifikanter Zusammenhang des Volumens mit dem Alter nachgewiesen werden. Auch hier nimmt das Volumen mit zunehmendem Alter ab.

Tabelle 3.3: Kontrollgruppe, Einfluss des Alters auf das RRV

RRV ¹⁾ bzw. RRV ^{1)/CS}	Alter	
	Korrelationskoeffizient	Signifikanz
HC_RE	-0,329	0,135
HC_LI	-0,395	0,076
AG_RE	-0,376	0,093
AG_LI	-0,489	0,024
ERC_RE	0,153	0,497
ERC_RE / CS	-0,180	0,423
ERC_LI	-0,251	0,259
ERC_LI / CS	-0,227	0,309
PRC_RE	0,072	0,750
PRC_RE / CS	-0,484	0,023
PRC_LI	-0,080	0,724
PRC_LI / CS	-0,300	0,175
PHC_RE	-0,025	0,913
PHC_RE / CS	-0,178	0,428
PHC_LI	-0,027	0,906
PHC_RE / CS	-0,178	0,428

¹⁾ Regionale Relative Volumina in [mm³]

Bei der vorliegenden Studie ergab sich bei den AD-Erkrankten weder bei den verschiedenen RRV noch bei den auf den jeweiligen Sulcus collateralis bezogenen RRV eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Grad der Atrophie der RRV und dem Alter (Tabelle 3.4).

Tabelle 3.4: AD-Patienten, Einfluss des Alters auf das RRV

RRV ¹⁾ bzw. RRV ^{1)/CS}	Alter	
	Korrelationskoeffizient	Signifikanz
HC_RE	0,047	0,782
HC_LI	0,018	0,921
AG_RE	0,085	0,633
AG_LI	0,136	0,442
ERC_RE	-0,073	0,680
ERC_RE / CS	0,137	0,439
ERC_LI	0,011	0,951
ERC_LI / CS	0,161	0,363
PRC_RE	0,009	0,960
PRC_RE / CS	-0,100	0,572
PRC_LI	-0,134	0,449
PRC_LI / CS	-0,052	0,771
PHC_RE	0,078	0,660
PHC_RE / CS	0,054	0,760
PHC_LI	-0,157	0,375
PHC_RE / CS	0,194	0,272

¹⁾ Regionale Relative Volumina in [mm³]

Da das Alter jedoch bei einigen RRV der Kontrollen einen signifikanten Einfluss hat (Tabelle 3.3), wurde sowohl bei den anschließenden Kovarianz- als auch bei den Regressionsanalysen das Alter als Kovariate berücksichtigt.

Es konnte weder bei den RRV noch bei den auf den jeweiligen Sulcus collateralis bezogenen RRV ein Zusammenhang zwischen den Ergebnissen des MMST und der Größe des Volumens in der Gruppe der AD-Patienten nachgewiesen werden (Tabelle 3.5).

Tabelle 3.5: AD-Patienten, Zusammenhang zwischen MMST-Ergebnis und RRV

RRV bzw. RRV/CS	MMST	
	Korrelationskoeffizient	Signifikanz
HC_RE	0,170	0,337
HC_LI	0,108	0,542
AG_RE	-0,003	0,986
AG_LI	0,102	0,565
ERC_RE	0,031	0,861
ERC_RE / CS	0,133	0,453
ERC_LI	0,042	0,813
ERC_LI / CS	0,051	0,777
PRC_RE	-0,048	0,789
PRC_RE / CS	0,140	0,431
PRC_LI	0,036	0,839
PRC_LI / CS	0,330	0,056
PHC_RE	-0,078	0,661
PHC_RE / CS	0,126	0,477
PHC_LI	-0,155	0,382
PHC_RE / CS	-0,001	0,996

Ein Vergleich der mittleren RRV bei AD-Patienten zeigte, dass ApoE ϵ 4 positive Patienten sowohl bei den nicht CS-bezogenen- als auch bei den CS-bezogenen Volumendaten durchweg geringere RRV aufweisen als ApoE ϵ 4 negative Patienten. Es ergab sich jedoch für keines der RRV ein signifikanter Zusammenhang (Abbildung 3.3).

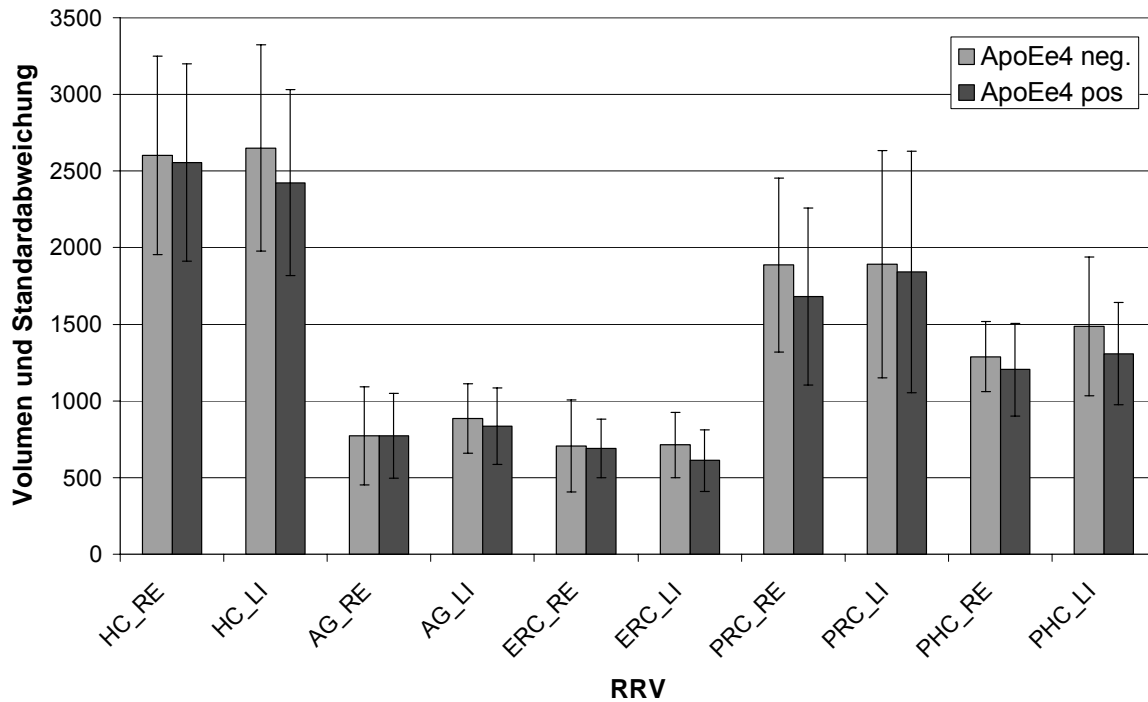


Abbildung 3.3: AD-Patienten, Zusammenhang zwischen ApoEε4 und RRV. Für keinen der RRV ergab sich ein signifikanter Zusammenhang

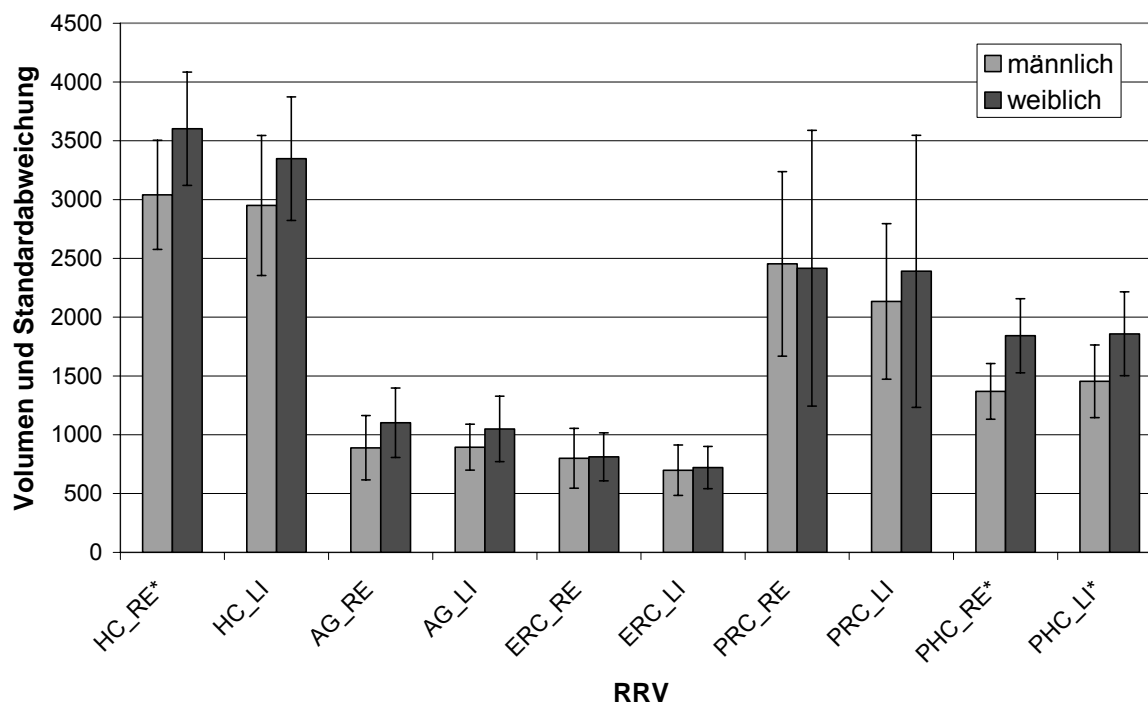


Abbildung 3.4: Kontrollpersonen, Zusammenhang zwischen Geschlecht und RRV, *signifikant $p < 0,05$

Wie in Abbildung 3.4 zu sehen ist, sind in der Gruppe der Kontrollpersonen die Mittelwerte der RRV der weiblichen Patienten mit Ausnahme des rechten Perirhinalkortex stets größer als die der männlichen Patienten. Für den rechten Hippocampus und den rechten und linken Parahippocampalkortex ist die Beziehung signifikant. Bei Berücksichtigung des CS gab es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Geschlecht und Größe des RRV (Tabelle 3.6).

Tabelle 3.6: Kontrollpersonen, Zusammenhang zwischen Geschlecht und RRV

RRV ¹⁾ bzw. RRV ¹⁾ /CS	Männlich n=11		Weiblich n=11		T-Test	
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	T	p*)
HC_RE	3040,45	463,733	3602,36	482,20	-2,786	0,011
HC_LI	2949,90	595,31	3348,18	525,65	-1,629	0,120
AG_RE	889,10	273,56	1101,91	295,66	-1,707	0,104
AG_LI	894,70	195,51	1049,27	278,50	-1,457	0,161
ERC_RE	799,91	254,64	811,91	204,75	-0,122	0,904
ERC_RE / CS	4,872	0,979	5,106	1,696	-0,397	0,695
ERC_LI	697,91	214,53	720,64	179,811	-0,269	0,793
ERC_LI / CS	3,990	1,274	4,665	2,124	-0,904	0,377
PRC_RE	2453,45	785,257	2415,36	1173,01	0,089	0,930
PRC_RE / CS	267,652	220,781	263,244	242,70	0,045	0,965
PRC_LI	2133,64	661,58	2389,82	1157,18	-0,637	0,531
PRC_LI / CS	151,909	86,140	188,288	114,627	-0,841	0,410
PHC_RE	1369,09	237,26	1842,36	314,63	-3,983	0,001
PHC_RE / CS	9,020	1,704	9,103	1,313	-0,128	0,899
PHC_LI	1454,27	308,95	1858,09	357,09	-2,836	0,01
PHC_RE / CS	10,389	4,220	10,293	2,442	0,065	0,949

¹⁾ Regionale Relative Volumina in [mm³]

Auch bei den AD-Patienten sind die mittleren RRV der Frauen tendenziell größer als die der Männer (Abbildung 3.5). Es ergab sich jedoch für diese Gruppe für keines der

untersuchten RRV bzw. CS-bezogenen RRV ein signifikanter Zusammenhang (Tabelle 3.7).

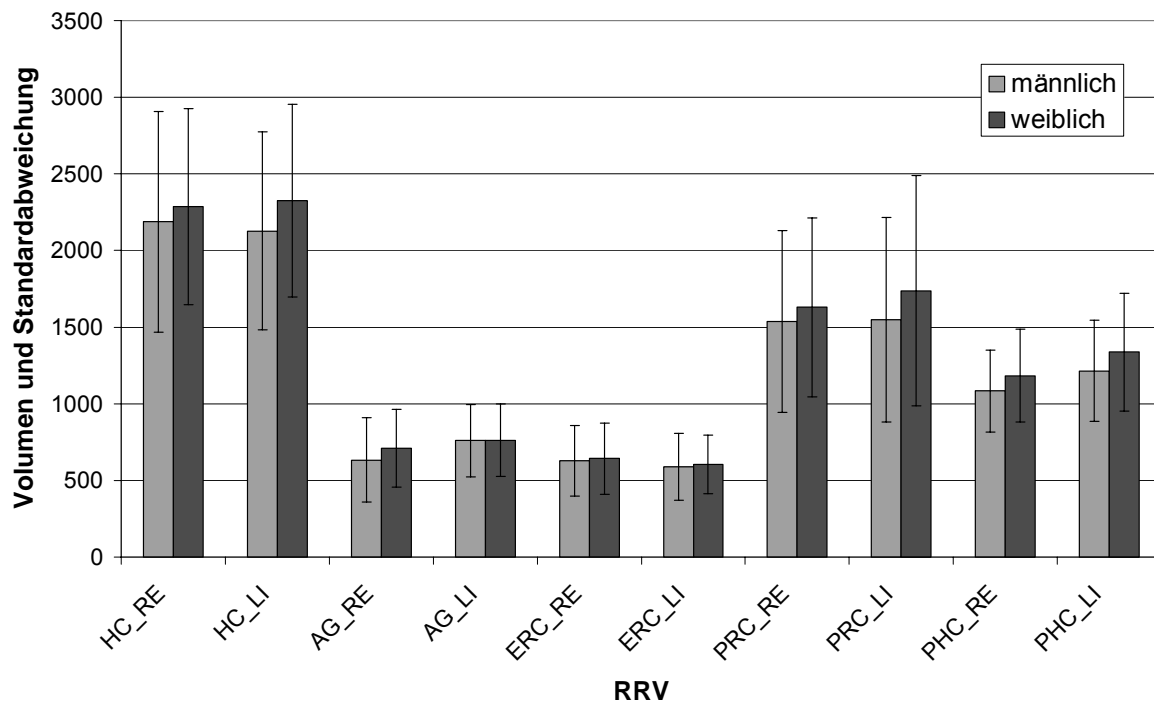


Abbildung 3.5: AD-Patienten, Zusammenhang zwischen Geschlecht und RRV. Für keinen der RRV ergab sich ein signifikanter Zusammenhang

Tabelle 3.7: AD-Patienten, Zusammenhang zwischen Geschlecht und RRV

RRV bzw. RRV/CS	Männlich n=16		Weiblich n=18		T-Test	
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	T	p
HC_RE	2187,31	719,87	2286,44	639,85	-0,425	0,674
HC_LI	2128,44	646,90	2325,72	629,74	-0,900	0,375
AG_RE	633,19	274,73	709,17	254,59	-0,837	0,409
AG_LI	759,50	236,388	762,17	235,90	-0,033	0,974
ERC_RE	627,38	230,68	642,22	233,37	-0,186	0,853
ERC_RE / CS	4,577	1,991	4,128	1,496	0,749	0,459
ERC_LI	589,13	217,143	605,78	191,09	-0,238	0,813
ERC_LI / CS	3,750	1,489	3,853	1,497	-0,202	0,841
PRC_RE	1538,06	592,19	1629,94	582,42	-0,456	0,652
PRC_RE / CS	104,202	45,496	144,912	155,464	-1,008	0,321
PRC_LI	1550,44	666,72	1738,17	749,96	-0,767	0,449
PRC_LI / CS	147,538	198,277	197,436	252,66	-0,635	0,530
PHC_RE	1083,50	266,18	1183,06	302,12	-1,014	0,318
PHC_RE / CS	6,748	1,580	6,979	1,665	-0,413	0,682
PHC_LI	1213,75	329,45	1337,72	384,49	-1,003	0,323
PHC_RE / CS	7,914	2,030	8,226	1,623	-0,498	0,622

3.5 Logistische Regressionsanalysen zur Bestimmung der Sensitivität und Spezifität

Tabelle 3.8 zeigt die Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse, bei der das Alter als Kovariate berücksichtigt wurde. Es sind teilweise deutliche Unterschiede in der Treffsicherheit der verschiedenen RRV festzustellen. Die Eignung von Hippocampus, linker Amygdala, rechtem Entorhinalkortex und rechtem Perirhinalkortex sind mit einer Treffsicherheit von ca. 80% alle etwa gleich. Die besten Ergebnisse hinsichtlich der richtigen Diagnose liefert mit knapp 84% der rechte Parahippocampalkortex.

Die Berücksichtigung des Sulcus collateralis bei Entorhinal-, Perirhinal- und Parahippocampalkortex führte stets zu einer Verschlechterung der Güte der Gesamtklassifikation.

Tabelle 3.8: Logistische Regressionsanalyse mit dem Alter als Kovariate

RRV bzw. RRV/CS	Sensitivität [%]	Spezifität [%]	Richtige Gesamtklassifikation [%]
HC_RE	85,3	72,7	80,4
HC_LI	85,3	71,4	80,0
AG_RE	85,3	66,7	78,2
AG_LI	85,3	71,4	80,0
ERC_RE	91,2	63,6	80,4
ERC_RE / CS	88,2	59,1	76,8
ERC_LI	88,2	54,5	75,0
ERC_LI / CS	82,4	54,5	71,4
PRC_RE	85,3	72,7	80,4
PRC_RE / CS	85,3	45,5	69,6
PRC_LI	85,3	65,6	76,8
PRC_LI / CS	76,5	50,0	66,1
PHC_RE	88,2	77,3	83,9
PHC_RE / CS	91,2	68,2	82,1
PHC_LI	85,3	68,2	78,6
PHC_LI / CS	88,2	59,1	76,8
HC_RE + PRC_RE PHC_RE +	91,2	95,5	92,9

Bei der Untersuchung von Kombinationen der Marker erwies sich die Verbindung von rechtem Hippocampus, rechtem Perirhinalkortex und rechtem Parahippocampalkortex als am besten zur Diagnose geeignet. Durch Kombination dieser drei Marker konnte eine korrekte Diagnose mit einer Wahrscheinlichkeit von knapp 93% erzielt werden.

Tabelle 3.9 zeigt die Ergebnisse einer weiteren logistischen Regressionsanalyse, bei welcher neben dem Alter auch noch das Geschlecht als Kovariate berücksichtigt wurde. Insbesondere beim rechten Hippocampus wird dadurch die Wahrscheinlichkeit der richtigen Diagnose um ungefähr 10% auf knapp 90% verbessert. Auch hier erwies sich die Berücksichtigung des Sulcus collateralis als nicht sinnvoll, da damit stets eine Verschlechterung der richtigen Gesamtklassifikation verbunden war.

Tabelle 3.9: Logistische Regressionsanalyse mit dem Alter und Geschlecht als Kovariate

RRV bzw. RRV/CS	Sensitivität [%]	Spezifität [%]	Richtige Gesamtklassifikation [%]
HC_RE	91,2	86,4	89,3
HC_LI	88,2	76,2	83,6
AG_RE	85,3	66,7	78,2
AG_LI	88,2	66,7	80,0
ERC_RE	88,2	68,2	80,4
ERC_RE / CS	85,3	63,6	76,8
ERC_LI	88,2	59,1	76,8
ERC_LI / CS	79,4	54,5	69,6
PRC_RE	85,3	72,7	80,4
PRC_RE / CS	85,3	45,5	69,6
PRC_LI	85,3	50,0	71,4
PRC_LI / CS	76,5	50,0	66,1
PHC_RE	88,2	72,7	82,1
PHC_RE / CS	85,3	68,2	78,6
PHC_LI	85,3	59,1	75,0
PHC_LI / CS	88,2	59,1	76,8
HC_RE + PRC_RE PHC_RE +	91,2	90,9	91,1

4 DISKUSSION

4.1 Ergebniszusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden die Volumina von fünf Strukturen des medialen Temporallappens – Hippocampus, Amygdala, Entorhinalkortex, Perirhinalkortex, Parahippocampalkortex – von Alzheimer Demenz-Patienten und Kontrollpersonen auf der Basis von MRT-Aufnahmen mit Hilfe des Computerprogramms DISPLAY nach einem Protokoll (Pruessner et al., 2000 und Pruessner et al., 2002) vermessen.

Die Korrelation zwischen dem Atrophiegrad von Strukturen des medialen Temporallappens und weiterer Faktoren, die im Rahmen der klinischen Untersuchung erfasst wurden (Alter, Geschlecht, ApoE- Genotyp und MMST), wurde untersucht. Es zeigte sich dabei, dass zumindest teilweise bei den der Studie zugrunde liegenden Daten signifikante Zusammenhänge zwischen dem Grad der Atrophie bestimmter Strukturen des MTL mit dem Alter (linke Amygdala) sowie mit dem Geschlecht (rechter Hippocampus sowie rechter und linker Parahippocampalkortex) vorliegen.

Bei allen untersuchten MTL-Strukturen mit Ausnahme des Entorhinalkortex zeigte sich eine signifikante Volumenverminderung bei AD-Erkrankten gegenüber gesunden Kontrollpersonen. Die Berücksichtigung des Sulcus collateralis bei Entorhinal-, Perirhinal- und Parahippocampalkortex ergab keine Verbesserung der Identifizierung von AD-Patienten.

Mit einer richtigen Gesamtklassifikation von 91,1% (mit Geschlecht und Alter als Kovariate) bzw. 92,9% (nur Alter als Kovariate) wäre ein Marker aus der Kombination von rechtem Hippocampus, rechtem Perirhinalkortex sowie rechtem Parahippocam-

palkortex nach den vorliegenden Ergebnissen am besten zur Diagnose der AD geeignet. Mit einer richtigen Gesamtklassifikation von 89,3 % besitzt die Struktur des rechten Hippocampus alleine nahezu die gleiche diagnostische Genauigkeit. Mit Hilfe der restlichen Strukturen des MTL, sowie auch mit Kombinationen derselben, lassen sich vergleichbar gute Werte nicht erzielen.

4.2 Reliabilität der Messmethode

Die Ergebnisse der Inter-Untersucher- und Intra-Untersucher-Reliabilitäten der in dieser Studie verwendeten Protokolle zeigen, dass diese Strukturen präzise und zuverlässig segmentiert werden können. Aus diesem Grund werden Gruppenunterschiede mit hoher Wahrscheinlichkeit einer Varianz zwischen beiden Gruppen entsprechen und nicht auf Messungenauigkeiten oder Auswertungsabweichungen zurückzuführen sein.

4.3 Grad der Atrophie der Strukturen des MTL von AD-Patienten im Vergleich zu Kontrollpersonen

Bei allen untersuchten Strukturen des MTL, abgesehen vom Entorhinalkortex, wurden bei der Gruppe der AD-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikante Volumenverminderungen gefunden. (Abbildung 4.1).

Die Verminderung des Volumens des Hippocampus durch Atrophie bei AD-Patienten gegenüber gesunden Kontrollpersonen betrug bei der vorliegenden Studie rechtsseitig ca. 32,6 % und linksseitig 29,3 %.

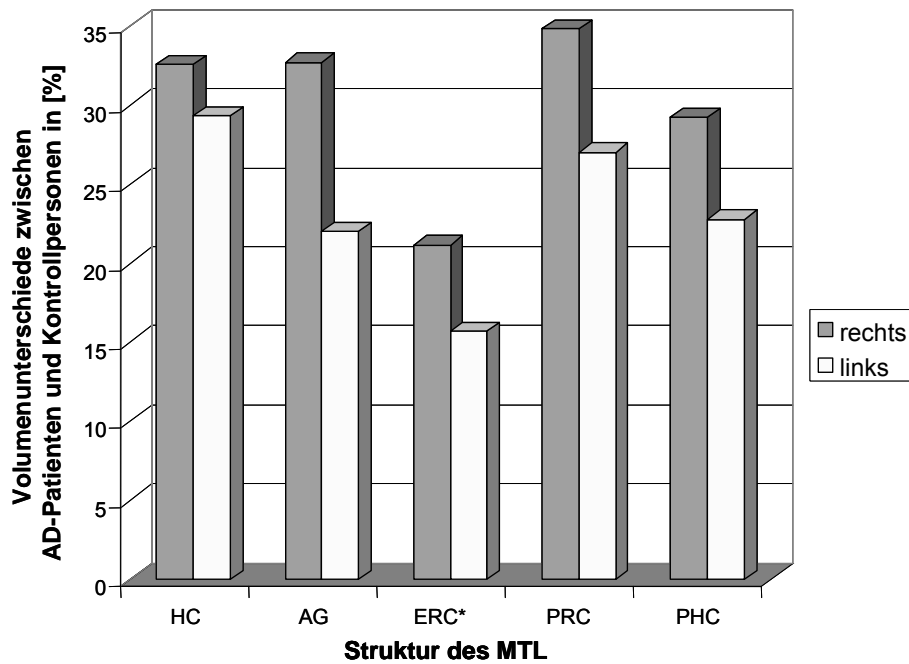


Abbildung 4.1: Volumenunterschiede der Strukturen des MTL von AD-Patienten bezogen auf den Volumenwert der Kontrollpersonen, (* nicht signifikant)

In Abbildung 4.2 und Abbildung 4.3 sind MRT-Aufnahmen eines gesunden und eines AD- Patienten einander gegenübergestellt. Deutlich ist die erhebliche krankheitsbedingte Volumenverminderung des Hippocampus im sagittalen (Abbildung 4.2) und koronaren Schnitt (Abbildung 4.3) zu erkennen.

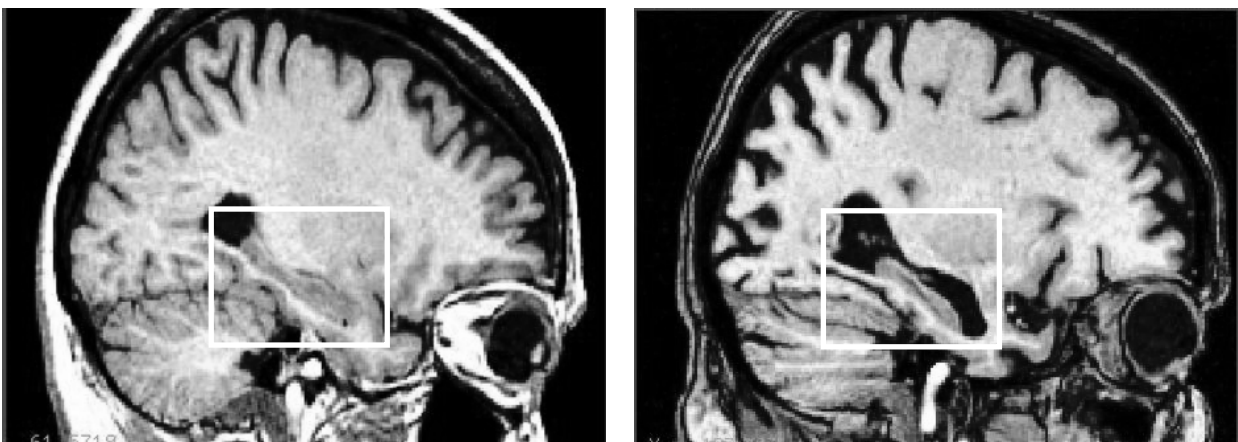


Abbildung 4.2: Sagittalschnitt: links: Hippocampus eines gesunden Patienten, rechts: Hippocampus eines AD-Patienten

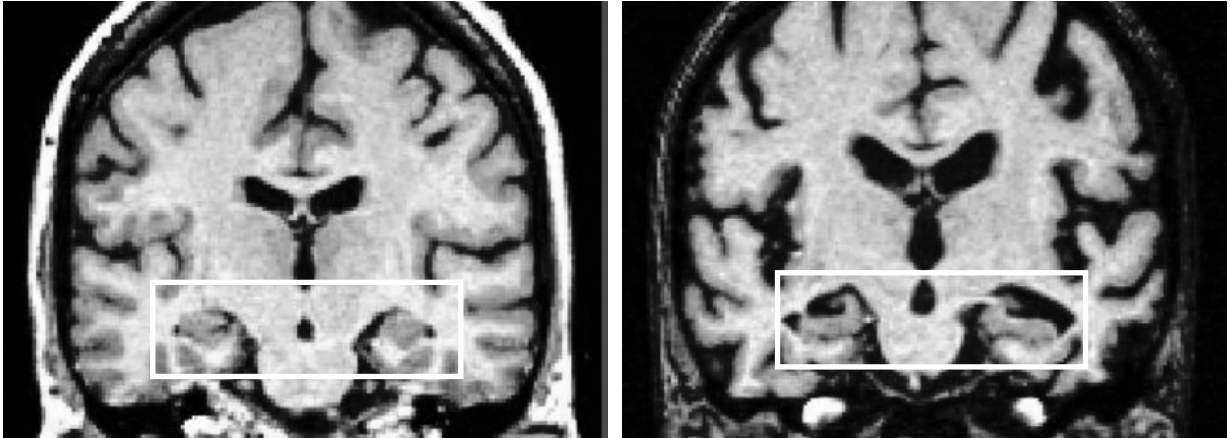


Abbildung 4.3: Koronarschnitt: links: Hippocampus eines gesunden Patienten, rechts: Hippocampus eines AD-Patienten

In anderen Studien werden zum Teil geringere Werte der Volumenverminderung des Hippocampus genannt (Bottino et al., 2002: rechtsseitig: 20,3 %; linksseitig: 22,8 % bei Krasuski et al., 1998 sogar nur: rechtsseitig: 15 %; linksseitig: 22%). Im Fall von Krasuski et al. (Krasuski et al., 1998) kann dies darauf zurückzuführen sein, dass ausschließlich AD-Patienten mit leichter Demenz untersucht wurden. Auch bei Bottino et al. (Bottino et al., 2002) überwiegt der Anteil der AD-Patienten mit leichter Demenz wesentlich deutlicher als bei der vorliegenden Arbeit, bei der neben 28 AD-Patienten mit leichter Demenz immerhin 6 AD-Patienten mit mittelschwerer Demenz (MMST zwischen 9 – 20) berücksichtigt wurden.

Nach Laakso et al. (Laakso et al., 1995) sind Volumenabnahmen von bis zu 37% möglich. Bei dieser Studie erfolgte jedoch keine Berücksichtigung der globalen Atrophie, d.h. dass durch die Vernachlässigung der globalen Atrophie bei der Volumenbestimmung diese auf die spezifische Volumenverminderung der untersuchten Struktur zusätzlich angerechnet wurde. Bei einer derartigen Vorgehensweise sind daher höhere Volumenabnahmen zu erwarten.

Nach Callen et al. (Callen et al., 2001) werden Abnahmen des Hippocampus-Volumens von 28% beobachtet, dieser Wert deckt sich in etwa mit den Erkenntnissen der vorliegenden Studie.

Bei der vorliegenden Studie ist die Volumenabnahme der Amygdala linksseitig mit 22,0 % deutlich geringer als rechtsseitig, wo ein Wert von 32,7 % ermittelt wurde. Bottino et al. (Bottino et al., 2002) ermittelten dagegen Abnahmen von linksseitig 33,9 % und rechtsseitig 30,1 %. Auch bei Krasuski et al. 1998 ist die Volumenabnahme auf der linken Seite mit 39 % größer als auf der rechten mit nur 26 %. Bei Callen et al. (Callen et al., 2001) sind mittlere Volumenabnahmen von 21% angegeben. Im Mittel ist damit die Volumenabnahme der Amygdala bei Bottino et al. (Bottino et al., 2002) und Krasuski et al. (Krasuski et al., 1998) etwas größer. Bei der Struktur des Hippocampus wurden von beiden Autoren jedoch deutlich geringere Volumenabnahmen im Vergleich zu unserer Untersuchung ermittelt. Diese beiden Ergebnisse müssen im Zusammenhang gesehen werden, da die Strukturen von Hippocampus und Amygdala bei der Volumenbestimmung unter Umständen schwer voneinander zu trennen sind. In Abhängigkeit der Trennung von Hippocampus und Amygdala führt die Annahme eines kleineren Volumens des Hippocampus zu einer Vergrößerung des Volumens der Amygdala und umgekehrt. Die von Bottino et al. (Bottino et al., 2002) und Krasuski et al. (Krasuski et al., 1998) zur Vermessung verwendeten Protokolle unterscheiden sich von den Protokollen der vorliegenden Studie. Protokollabhängige Unterschiede in der Trennung von Amygdala und Hippocampus untereinander sowie die Abgrenzung von umgebenden Strukturen könnten damit für die Unterschiede in den Messungen der Volumenabnahme von Hippocampus und Amygdala verantwortlich sein.

Die Untersuchung der Verminderung des Volumens des Entorhinalkortex lieferte bei der vorliegenden Studie keine signifikanten Ergebnisse. Es ist daher nicht möglich die ermittelten Zahlenwerte mit den Ergebnissen anderer Studien zu vergleichen.

In anderen Studien werden Volumenverminderungen zwischen 27 und 39 % angegeben (Bobinski, 1999; Laakso, 2000; Juottonen, 1998; Killiany, 2000). Diese Werte bewegen sich von ihrer Größenordnung im Bereiche der Volumenverminderung anderer Strukturen des MTL. Nach neuropathologischen Studien beginnen die pathologischen Veränderungen zuerst im Entorhinalkortex, erst danach stellt sich eine Veränderung im Hippocampus ein. Diese Reihenfolge ist charakteristisch für die vorklinischen Stadien der AD (Delacourte et al., 1999). Die Tatsache, dass bei unserer Untersuchung keine deutliche signifikante Volumenabnahme des Entorhinalkortex zu beobachten war, könnte ein Hinweis darauf sein, dass sich die Unterschiede der Atrophie zwischen den verschiedenen Strukturen des MTL im klinischen Stadium der AD verringern, bzw. dass es mit fortschreitendem Krankheitsverlauf zu einem überproportionalen Anstieg der Atrophie in den übrigen Strukturen des MTL kommt, so dass die Atrophie des Entorhinalkortex weniger deutlich hervortritt.

Beim Perirhinalkortex wurde rechtsseitig eine durchschnittliche krankheitsbedingte Abnahme von 34,8 % und linksseitig von 27,3 % ermittelt. Für den linken Perirhinalkortex wurde von Juottonen et al. (Juottonen al., 1998) mit 27,2 % der gleiche Wert ermittelt. Rechtsseitig war die von Juottonen et al. beobachtete Abnahme mit nur 23,3 % wesentlich geringer.

Juottonen et al. (1998) hat jedoch bei der Bestimmung der Volumina 2 mm dicke Schnitte verwendet, damit verbundene Ungenauigkeiten bei der Bestimmung der Vo-

lumina könnten für die Abweichungen von den Werten der vorliegenden Studie mitverantwortlich sein.

Auch beim Parahippocampalkortex ist die Tendenz zu einer stärkeren Abnahme auf der rechten Seite gegenüber der linken festzustellen (rechtsseitig 29,2 %, linksseitig 22,8 %). Krasuski et al. (Krasuski et al. 1998) gibt für die Struktur des linken Parahippocampalkortex ebenfalls eine Volumenabnahme von 23 % an, rechtsseitig ergaben nach Krasuski et al. keine statistisch signifikanten Ergebnisse. Callen et al. (Callen et al., 2001) geben mit im Mittel 21 % einen ähnlichen Wert an.

Der Grund für die teilweise relativ großen Abweichungen der Ergebnisse der Volumenverminderungen der verschiedenen Medialtemporallappenstrukturen im Vergleich zu den Werten anderer Veröffentlichungen kann zumindest teilweise darauf zurückgeführt werden, dass unterschiedliche Protokolle zur Volumenbestimmung verwendet wurden. So verwenden z. B. nicht alle Protokolle die gleiche Dicke der Schnitte bei der Volumenvermessung. Bei der vorliegenden Studie wurden 1 mm dicke Schnitte verwendet, was eine sehr hohe Genauigkeit der Messung zur Folge hat. Andere Studien verwenden in der Regel dickere Schnitte, was zwangsläufig zu Ungenauigkeiten führt. Andere Faktoren wie z.B. die Verwendung unterschiedlicher Software, die Anzahl der gleichzeitig dargestellten Schnitte bei der Vermessung sowie die Kriterien für die Trennung der einzelnen Strukturen (Beispiel Hippocampus und Amygdala) sind in diesem Zusammenhang ebenfalls zu nennen.

Zudem werden durch die bei der vorliegenden Studie durchgeführte Transformation die globalen Atrophieeffekte nicht berücksichtigt. Aus diesem Grund können die ermittelten Volumenabnahmen im direkten Vergleich mit anderen Studien kleiner aus-

fallen. Bei der vorliegenden Studie hatten von den insgesamt 34 AD-Patienten 28 leichte Demenz (MMST: 20 – 28) und 6 Patienten mittelschwere Demenz (MMST: 9 – 19). Unterschiedliche Zusammensetzungen der Patienten hinsichtlich der Schwere ihrer Demenz und damit dem Grad der zu erwartenden Atrophie können dazu führen, dass die Ergebnisse verschiedener Studien in absoluten Zahlen nicht ohne weiteres direkt miteinander vergleichbar sind.

Studien, die auf Auswertung von Daten einer nur geringen Grundgesamtheit beruhen, sind ebenfalls nicht geeignet um Vergleiche anzustellen, da sie evtl. nicht repräsentative Ergebnisse liefern.

Insgesamt kann auf der Basis der im Rahmen der vorliegenden Studie gewonnenen Ergebnisse festgehalten werden, dass die Verminderung des RRV linksseitig stets wesentlich geringer ist als rechtsseitig (Abbildung 4.1), deshalb eignen sich rechtseitige Strukturen des medialen Temporallappens besser zur Diagnose.

4.4 Korrelation zwischen der Atrophie der Strukturen des MTL und Alter, kognitiver Beeinträchtigung, Geschlecht und ApoE-Genotyp

4.4.1 Korrelation zwischen dem Grad der Atrophie und dem Alter

Innerhalb der jeweiligen Gruppe (AD bzw. Kontrolle) waren die regionalen Relativvolumina (RRV) im Gegensatz zu anderen Studien (Fox & Freeborough, 1997; Laakso et al., 2000; Freeborough & Fox, 1997; Jack, et al., 1992; Jack et al., 1997; Fox et al., 1996; Jack et al., 2003) vom Alter weitgehend unabhängig. Ausnahmen waren Amygdala und Perirhinalkortex. In der Kontrollgruppe trat es bei Personen mit höhe-

rem Alter eine signifikante Verminderung der Volumina der linken Amygdala und des rechten auf den Sulcus collateralis bezogenen Perirhinalkortex auf.

Die Tatsache, dass mit zunehmendem Alter bestimmte Volumenbereiche des Gehirns wie Hippocampus und Amygdala kleiner werden, steht in Übereinstimmung mit zahlreichen Veröffentlichungen (Golebiowski et al., 1999; Bhatia et al., 1993; Smith et al., 1999; Jack et al., 1992; Mu et al., 1999). Insausti et al. (Insausti et al., 1998) konnten eine altersabhängige Abnahme der Perirhinalkortex - und Entorhinalkortex-Volumina nachweisen. Ebenso berichten Convit et al. (Convit et al., 1995), dass es in dem Gyrus fusiformis und Gyrus parahippocampalis, die den Entorhinalkortex und den Perirhinalkortex beinhalten, zu einer Verminderung des Volumens in Abhängigkeit des Alters kommt.

Bei der vorliegenden Studie war ein deutlicher Zusammenhang zwischen Alter und dem Grad der Atrophie nicht zu erwarten, da der Einfluss der globalen Atrophie durch Transformation der Bilddaten vor der Vermessung ausgeglichen wurde. So ist es zu erklären, dass nur bei zwei Strukturen eine Beziehung festgestellt werden konnte.

4.4.2 Korrelation zwischen dem Grad der Atrophie und dem Grad der kognitiven Beeinträchtigung

Für den Schweregrad der kognitiven Beeinträchtigung wurde in dieser Arbeit der Mini-Mental-Status Test (MMST) als globales Maß verwendet.

In dieser Studie wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Punkteanzahl des MMST und dem Grad der Atrophie der MTL-Strukturen festgestellt. Die Berücksichtigung der unterschiedlichen Größen der Gehirne durch Transformation der Ausgangsdaten vor der Volumenbestimmung könnte auch hier die Ursache für die fehlende Korrelation zwischen RRV und dem Ergebnis des MMST sein. Eine große Anzahl von Studien deutet darauf hin, dass das gesamte Gehirnvolumen von AD-Patienten mit der MMST-Punktezahl korreliert (Pantel et al., 1996; Bigler et al., 2002; Yamagushi et al., 2002; Jack et al., 2002; Wolf et al., 2001). Das bedeutet, dass der bei anderen Studien festgestellte Zusammenhang zwischen dem Ergebnis des MMST und dem Grad der Atrophie nicht auf eine strukturspezifische Atrophie sondern auf globale Atrophieeffekte zurückgeführt werden könnte.

4.4.3 Korrelation zwischen dem Grad der Atrophie und dem Geschlecht

Die Mittelwerte der RRV der weiblichen Kontrollpersonen waren mit Ausnahme des rechten Perirhinalkortex größer als die der männlichen Kontrollpersonen. Signifikant war der Unterschied jedoch nur für den rechten Hippocampus und den rechten und linken Parahippocampalkortex. Die Ursache hierfür könnte darin zu finden sein, dass entweder die entsprechenden Strukturen des MTL der gesunden Frauen bezogen auf das Gesamtvolumen von Anfang an größer sind als die der Männer oder dass der Abbau dieser Strukturen bei Frauen mit dem Alter langsamer voranschreitet. Das Phänomen eines deutlicheren altersbedingten Abbaus ist für andere Bereiche des Gehirns (z.B. Parietooccipitalregion) bereits dokumentiert (Coffey et al., 1998).

In der Gruppe der AD-Patienten konnte kein signifikanter Unterschied der RRV zwischen Männern und Frauen nachgewiesen werden. Dieser Umstand könnte dafür sprechen, dass bei Frauen infolge der Alzheimer Demenz bestimmte Strukturen des medialen Temporallappens, nämlich diejenigen, die ursprünglich ein größeres Volumen im Vergleich zu den Männern aufweisen, durch die Erkrankung schneller abgebaut werden als bei Männern.

4.4.4 Korrelation zwischen dem Grad der Atrophie und dem ApoE-Genotyp

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied der RRV zwischen Patienten, die einen positiven ApoE ϵ 4-Genotyp aufwiesen, zu solchen die ApoE ϵ 4 negativ getestet wurden. Geroldi et al. (Geroldi et al., 1999) konnten im Gegensatz hierzu bei Patienten mit positivem ApoE ϵ 4-Genotyp eine signifikante Verminderung der Volumina der MTL-Strukturen nachweisen, die zu der ApoE-Allelen-Anzahl umgekehrt proportional war. Auch Barber et al. (Barber et al., 1999) kamen in Übereinstimmung mit der vorliegenden Arbeit in ihrer Untersuchung zu dem Ergebnis, dass, obwohl das Vorhandensein des ApoE ϵ 4-Genotyps die Inzidenz der AD erhöht, der pathologische Prozess nicht beeinflusst wird.

4.5 Vergleich der diagnostischen Genauigkeit der verschiedenen Substrukturen des MTL

In der vorliegenden Arbeit wurde die AD bedingte Volumenverminderung durch Atrophie verschiedener Substrukturen des MTL miteinander verglichen. Ziel war die Identifizierung der Substrukturen, die am stärksten von der AD betroffen sind.

tifikation einer oder mehrerer Substrukturen, die im Hinblick auf die AD von diagnostischem Nutzen sein könnten.

Aus anderen Studien geht hervor, dass die kombinierte Erfassung mehrerer Strukturen zu einem Gesamtmarker die diagnostische Genauigkeit in Vergleich zur Verwendung einer Einzelstruktur erhöhen kann (DeCarli et al., 1995). Aus diesem Grund wurden hier ebenfalls diagnostische Genauigkeiten für kombinierte Erfassung der Atrophie von Einzelstrukturen untersucht.

Logistische Regressionsanalysen unter Berücksichtigung des Alters als Kovariate ergaben die in Abbildung 4.4 dargestellten diagnostischen Genauigkeiten für die verschiedenen Einzelstrukturen. Es ist zu erkennen, dass für die Strukturen des rechten und linken Hippocampus, der linken Amygdala, des rechten Entorhinalkortex sowie des rechten Perirhinalkortex mit jeweils ca. 80% eine gleichwertige Gesamtklassifikation möglich ist. Die diagnostische Genauigkeit des rechten Parahippocampalkortex liegt mit 84 % nur knapp darüber. Die Tatsache, dass sich mit Hippocampus und Entorhinalkortex ähnliche diagnostische Genauigkeiten erzielen lassen, wird ebenfalls in anderen Studien (Du et al., 2001; Krasuski et al., 1998; Xu et al., 2000) festgestellt.

Durch Kombination des rechten Hippocampus, des rechten Perirhinalkortex und des rechten Parahippocampalkortex lässt sich die diagnostische Genauigkeit auf knapp 93% erhöhen.

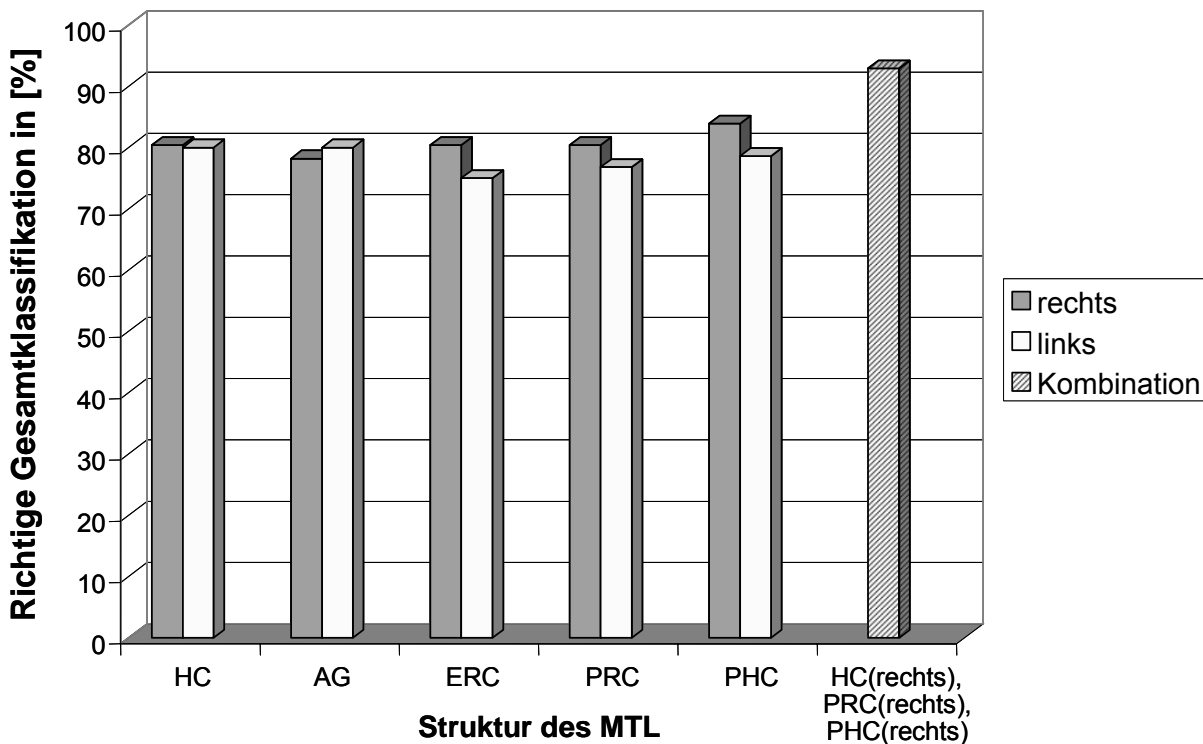


Abbildung 4.4: Richtige Gesamtklassifikation mit Hilfe der verschiedenen Strukturen des MTL unter Berücksichtigung des Alters als Kovariate nach Tabelle 3.8

Für den Fall, dass neben dem Alter auch noch das Geschlecht des Patienten als Kovariate berücksichtigt wurde, erwies sich der rechte Hippocampus mit einer richtigen Gesamtklassifikation von knapp über 89 % als bester Einzelmarker (Abbildung 4.5). Kombination der Strukturen des rechten Hippocampus, des rechten Perirhinalkortex und des rechten Parahippocampalkortex führen bei diesem Berechnungsansatz jedoch nur noch zu einer geringen Verbesserung um ca. 2%.

Nach Bobinski (Bobinski, 1999) wurde bei der Verwendung des Entorhinalkortex als Marker eine höhere diagnostische Genauigkeit bei leichter AD-Erkrankung festgestellt. Diese Studie basiert allerdings auf dem Ergebnis von nur 8 Patienten und 8 Kontrollpersonen. Nach zwei anderen Studien war die diagnostische Exaktheit des Entorhinalkortex und die des Hippocampus bei Vorliegen eines vorklinischen AD-

Stadiums überlegen (Dickerson, 2001; Killiany, 2002). In Übereinstimmung mit der vorliegenden Arbeit konnten jedoch Krasuski (Krasuski, 1998) sowie Du (Du, 2001) keinen Vorteil des Entorhinalkortex gegenüber der Verwendung des Hippocampus als Marker ausmachen bzw. es zeigte sich sogar teilweise eine niedrigere diagnostische Genauigkeit des Entorhinalkortex bei klinischer AD.

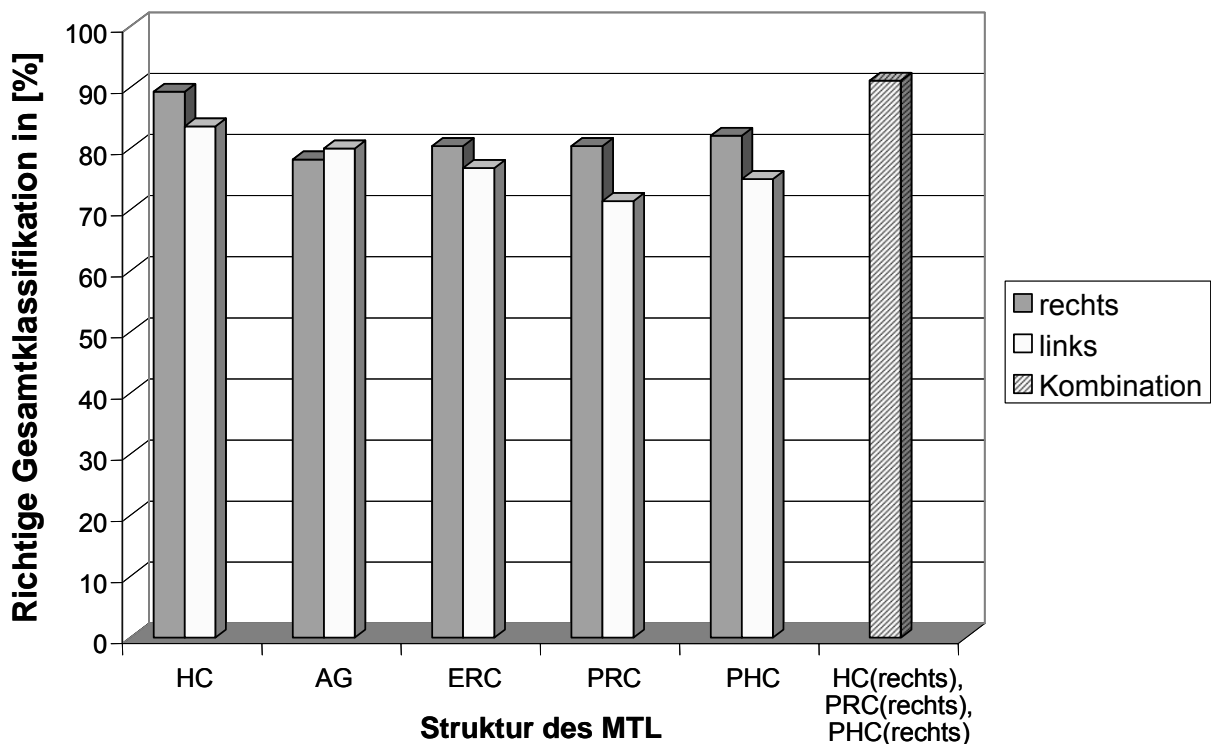


Abbildung 4.5: Richtige Gesamtklassifikation mit Hilfe der verschiedenen Strukturen des MTL unter Berücksichtigung des Alters und des Geschlechts als Kovariate nach Tabelle 3.9

Es ist möglich, dass die Atrophie des Entorhinalkortex in vorklinischen Stadien größer als die Atrophie des Hippocampus ist (Delacourte et al., 1999). Im weiteren Krankheitsverlauf ist jedoch eine Vergleichmäßigung des Grades der Atrophie der verschiedenen Strukturen des MTL denkbar. D.h. in späteren Stadien der Erkrankung können dann alle Regionen des medialen Temporallappens einen ähnlichen Grad der Atrophie aufweisen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen einen ähnlichen Atrophiegrad in den wichtigsten Strukturen des medialen Temporallappens bei AD-Erkrankten mit vorwiegend leichter Demenz im Vergleich zu Kontrollen, wenn die globalen Effekte der Atrophie durch Transformation ausgeschlossen werden. Hinsichtlich der klinischen Anwendung deuten die Ergebnisse unserer Arbeit an, dass die Vermessung anderer Regionen des MTL außerhalb der des Hippocampus die diagnostische Genauigkeit nicht wesentlich erhöht, wenn die Marker, unter Berücksichtigung des Alters und des Geschlechts der Patienten, getrennt betrachtet werden.

Sollten sich die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigen, so stellt sich in Anbetracht des wesentlich höheren Aufwandes und der damit verbundenen höheren Kosten bei der Segmentierung mehrerer Strukturen die Frage, ob die Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit um ca. 3 % notwendig ist oder ob die Verwendung des rechten Hippocampus als Einzelmarker ausreicht.

4.6 Zusammenfassung und Ausblick

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie haben gezeigt, dass bei der Demenz vom Alzheimer-Typ die Volumenvermessung bestimmter Strukturen des medialen Temporallappens von diagnostischem Nutzen sein kann. Dabei erwies sich der rechte Hippocampus mit einer richtigen Gesamtklassifikation von knapp über 89 % unter Berücksichtigung vom Alter und Geschlecht als Kovariate als geeignetste Substruktur zur Unterscheidung zwischen Gesunden und AD-Erkrankten. Durch die Zusammenfassung mehrerer Strukturen des medialen Temporallappens zu einem Gesamtmarker ließ sich der Wert der richtigen Gesamtklassifikation um ca 3 % verbessern. In

Anbetracht des erhöhten technischen, personellen, zeitlichen und damit finanziellen Aufwandes stellt sich die Frage, ob es notwendig ist, zusätzlich zum rechten Hippocampus andere Strukturen zu berücksichtigen, da auf der Grundlage der hier gewonnenen Ergebnisse der diagnostische Nutzen des Verfahrens nicht wesentlich verbessert werden kann.

Die Transformation der MRT-Aufnahmen sowie die manuelle Segmentierung der geeigneten MTL-Struktur erfordert hoch qualifiziertes und erfahrenes Fachpersonal, um die angestrebte Genauigkeit der Diagnose zu gewährleisten. Für die Zukunft muss geprüft werden, ob es möglich ist, die Segmentierung durch geeignete Computerprogramme zu automatisieren, um einerseits das gefundene Diagnoseverfahren einer breiteren Masse von Nutzern zugänglich zu machen, andererseits jedoch auch, um den menschlichen Faktor bei der Auswertung der Bilddaten auszuschließen.

Weitere Studien könnten darüber Aufschluss geben, ob durch die Bestimmung der Atrophie bestimmter Substrukturen des MTL und hier insbesondere des rechten Hippocampus mit dazu beitragen könnte, eine zuverlässigere Diagnose der AD eventuell bereits im vorklinischen Stadium der Erkrankung zu ermöglichen.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Ziel der vorliegenden Arbeit war es zu klären, in wie weit aus der Volumenbestimmung bestimmter Substrukturen des MTL ein diagnostischer Nutzen im Hinblick auf die AD abgeleitet werden kann. Bei einer Gruppe von 34 Patienten mit wahrscheinlicher bzw. möglicher AD-Erkrankung sowie bei einer Gruppe von 22 gesunden Kontrollpersonen wurden T1-gewichtete kraniale MRT-Aufnahmen mit einer Auflösung von 1 mm angefertigt. Mit Hilfe des Computerprogramms DISPLAY erfolgte nach der Transformation der Bilddaten die Volumenbestimmung der verschiedenen Strukturen des MTL, von denen angenommen wurde, dass eine Atrophie infolge AD zu erwarten ist. Die Volumenbestimmung erfolgte dabei auf der Basis der Protokolle Pruessner et al. 2000 und 2002. Die gewonnene Volumeninformation wurde zur Untersuchung der relativen Größe der jeweiligen Strukturen des MTL in Abhängigkeit der Gruppenzugehörigkeit (gesund / krank) statistisch ausgewertet. Eine Verminderung der relativen Größe einer Struktur des MTL im Vergleich zur gesunden Kontrolle wurde entsprechend als AD-bedingte Atrophie eingestuft. Andere Faktoren, die möglicherweise in einer Beziehung zum Maß der Volumenabnahme der untersuchten Strukturen des MTL stehen können, wurden im Rahmen der statistischen Auswertung identifiziert und falls erforderlich entsprechend berücksichtigt. Die statistische Auswertung der Volumendaten erbrachte im Einzelnen folgende Ergebnisse:

1. Anwendung einer zuverlässigen Methode zur Bestimmung des Volumens von HC, AG, ERC, PRC und PHC von AD-Erkrankten und Kontrollpersonen:

Die Verwendung der oben zitierten Protokolle zur Volumenbestimmung von HC, AG, ERC, PRC und PHC bei AD-Patienten mit leichter und mittelschwerer Demenz sowie bei gesunden Kontrollpersonen erwies sich bei der Überprüfung der Intra-Untersucher- und Inter-Untersucher-Reliabilität als zuverlässig.

2. Atrophiegrad der Strukturen des MTL bei AD-Patienten im Vergleich zu Kontrollpersonen.

Für die MTL-Strukturen HC, AG, PRC und PHC ergaben sich signifikante Volumenunterschiede zwischen AD-Patienten und Kontrollgruppe. Eine Ausnahme bildet der ERC, für den sich im Rahmen der vorliegenden Studie kein signifikanter Volumenunterschied ergab. Die Bezugnahme von ERC, PRC und PHC auf die Länge des sie begrenzenden Sulcus collateralis ergab keine Verbesserung der Ergebnisse im Sinne einer deutlicheren Trennung zwischen AD- und Kontrollgruppe.

3. Korrelationen zwischen der Atrophie der Strukturen des MTL und Alter, Grad der kognitiven Beeinträchtigung, Geschlecht und ApoE-Genotyp:

Bei der vorliegenden Studie ergab sich bei den AD-Erkrankten keine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Atrophiegrad der MTL-Strukturen und dem Alter, dem Geschlecht, dem ApoE-Genotyp oder dem Grad der kognitiven Beeinträchtigung. Bei der Gruppe der gesunden Kontrollpersonen zeigte sich dagegen ein signifikanter Einfluss des Alters sowie des Geschlechts auf das Volumen der untersuchten MTL-Strukturen. Diese Beeinflussungen waren zwar nur bei wenigen Strukturen signifikant (Alter: linke AG, Geschlecht: rechter HC und rechter und linker PHC), Alter und Geschlecht wurden jedoch trotzdem bei den statistischen Untersuchungen als Einflussgrößen berücksichtigt, da so die Qualität der Ergebnisse deutlich verbessert werden konnte.

4. Vergleich der verschiedenen Substrukturen des MTL im Hinblick auf ihren diagnostischen Nutzen bei der AD:

- a) Berücksichtigung des Einflusses des Alters auf das MTL-Volumen
Mit Hilfe des rechten PHC konnte eine diagnostische Genauigkeit von knapp 84 % erreicht werden. Alle übrigen untersuchten MTL-Substrukturen mit Ausnahme des ERC sowie des linken PHC zeigten mit Werten der diagnostischen Genauigkeit von über 80 % ebenfalls jeweils für sich genommen gute Ergebnisse. Durch Kombination von rechtem HC, rechtem PRC und rechtem PHC konnte die diagnostische Genauigkeit auf knapp 93 % verbessert werden.
- b) Berücksichtigung des Einflusses von Alter und Geschlecht auf das MTL-Volumen
Wurde neben dem Alter auch der Einfluss des Geschlechts bei der statistischen Auswertung berücksichtigt, ergab sich bereits allein für die Struktur des rechten HC eine diagnostische Genauigkeit von knapp 90 %. Die Kombination von rechtem HC, rechtem PRC und rechtem PHC zu einem Gesamtmarker konnte die diagnostische Genauigkeit jedoch nicht mehr wesentlich verbessern.

5. Bewertung der Ergebnisse:

Mit dem rechten HC wurde eine diagnostische Genauigkeit von knapp 90 % erreicht. Aus diesem Grund erscheint es, falls sich dieses Ergebniss durch andere Studien bestätigen lässt, im Hinblick auf den großen zeitlichen, technischen und damit wirtschaftlichen Aufwand bei der Volumenbestimmung fraglich, ob es erforderlich ist, andere MTL-Strukturen zur Unterstützung der Diagnose heranzuziehen.

6 LITERATURVERZEICHNIS

- Adams, R.D., Victor, M. & Ropper, A.H. (2000) Kompendium Prinzipien der Neurologie 14-15 , 6.Auflage Mcgraw-Hill International
- Agartz, I., Momenan, R., Rawlings, R.R., Kerich, M.J. & Hommer, D.W. (1999) Hippocampal volume in patients with alcohol dependence. Arch Gen Psychiatry 56, 356-363
- Almkvist, O. & Winblad, B. (1999) Early diagnosis of Alzheimer dementia based on clinical and biological factors. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 249, III/3-III/9
- Alzheimer, A. (1906) Über einen eigenartigen, schweren Erkrankungsprozess der Hirnrinde. Neurol Zentralbl 25, 1134
- Alzheimer, A. (1911) Über eigenartige Krankheitsfälle des späteren Alters. Z gesamte Neurol Psychiatry 4, 356-385
- Amaral, D. & Insausti, R. (1990) Hippocampal Formation- The Human Nervous System Academic Press 711- 755
- American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders (1994) 4. Überarbeitete Ausgabe. American Psychiatric Association Washington
- André, C. (1999) O Guia prático da Neurologia Guanabara – Koogan 1.Auflage Rio de Janeiro
- Armstrong, P. & Wastie, M.L. (1992) Diagnostic Imaging .10-14 Blackwell Science 3. Auflage Oxford
- Arriagada, P.V., Growdon, J.H., Hedley-Whyte, E.T. & Hyman, B.T., (1992) Neurofibrillary tangles but not senile plaques parallel duration and severity of Alzheimer's disease. Neurology 42, 631-639
- Bähr, M. & Frotscher, M. (2003) Duus' Neurologisch-topische Diagnostik, Anatomie – Funktion – Klinik, Thieme, 8. Auflage
- Baldereschi, M., DiCarlo, A., Lepore, V., Bracco, L., Maggi, S., Grigoletto, F., Scarlato, G. & Amaducci, L. (1998) Estrogen-replacement therapy and Alzheimer's disease in the Italian Longitudinal Study on Aging. Neurology 50, 996-1002.

- Barber, R., Gholkar, A., Scheltens, P., Ballard, C., McKeith, I.G., Morris, C.M. & O'Brien, J.T. (1999) Apolipoprotein E epsilon4 allele, temporal lobe atrophy, and white matter lesions in late-life dementias *Arch Neurol.* 56, 961-5
- Barber, R., Ballard, C., McKeith, I.G., Gholkar, A. & O'Brien, J.T. (2000) MRI volumetric study of dementia with Lewi bodies: a comparison with AD and vascular dementia. *Neurology* 54, 1304-1309
- Berg, L. & Morris, J.C. (1994) Diagnosis. In *Alzheimer Disease*. Terry, R.D., Katzmann, R., Bick, K.L. Raven Press New York 9-25
- Bhatia, S., Bookheimer, S.Y., Gaillard, W.D. & Theodore, W.D. (1993) Measurement of whole temporal lobe and hippocampus for MR volumetry: normative data. *Neurology* 43, 2006-2010
- Bigler, E.D., Kerr, B., Victoroff, J., Tate, D.F. & Breitner, J.C. (2002) White matter lesions, quantitative magnetic resonance imaging, and dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 16, 161-70
- Blatter, D.D., Bigler, E.D., Gale, S.D., Johnson, S.C., Anderson, C.V., Burnett, B.M., Parker, N., Kurth, S. & Horn, S.D. (1995) Quantitative volumetric analysis of brain MR: normative database spanning 5 decades of life. *AJNR: Am J Neuroradiol.* 16, 241-251 [Comments]
- Boller, F., Lopez, O.L. & Moossy, J. (1989) Diagnosis of dementia: Clinicopathological correlations *Neurology* 39, 76-79
- Bobinski, M., de Leon, M.J., Convit, A., et al. (1999) MRI of entorhinal cortex in mild Alzheimer's disease [letter]. *Lancet* 353, 38-40
- Boccardi, M., Pennanen, C., Laakso, M.P., Testa, C., Geroldi, C., Soininen, H. & Frisoni, G.B. (2002) Amygdaloid atrophy in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 335, 139-143
- Bottino, C.M.C., Castro, C.C., Gomes, R.L.E., Buchpiguel, C.A., Marchetti, R.L. & Louza Neto, M.R. (2002) Volumetric MRI Measurements can differentiate Alzheimer's Disease, mild cognitive Impairment and normal Aging. *Internat. Psychogeriatrics* 14, 59-72
- Braak, H. & Braak, E. (1997) Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories. *Neurobiol Aging* 18, 351-357
- Braak, H. & Braak, E. (1995) Staging of Alzheimer's disease- related neurofibrillary changes, *Neurobiol. Aging* 16, 271-288

- Braak, H. & Braak, E. (1991) Neurolopathological stageing of Alzheimer related changes. *Acta Neuropathol.* 82, 239-259
- Brandt, T., Dichgans, J. Diener, H.C. (2003) Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Verlag W. & Kohlhammer 4. Auflage, Stuttgart
- Brosius, F. (2002) SPSS 11 mitp Verlag 1.Auflage, Bonn
- Budinger, T.F. (1992) Emerging nuclear magnetic resonance technologies. Health and safety. *Ann. NY Acad. Sci.* 649, 1-18
- Callahan, C.M., Hall, K.S., Hui, S.L., Misick, B.S., Unverzagt, F.W. & Hendrie, H.C. (1996) Relationship of age, education, and occupation with dementia among a community-based sample of African Americans. *Arch neurol* 53, 134-140
- Callen, D.J., Black, S.E., Gao, F., Caldwell, C.B. & Szalai, J.P. (2001) Beyond the hippocampus: MRI volumetry confirms widespread limbic atrophy in AD. *Neurology* 57, 1669-1674
- Canadian Study of Health and Aging: risk factors for Alzheimer's disease in Canada. (1994) *Neurology* 44, 2073-2080
- Chan, D., Fox, N.C., Jenkins, R., Scahill, R.I., Crum, W.R. & Rossor, M.N. (2001) Rates of global and regional cerebral atrophy in AD and frontotemporal dementia. *Neurology* 57, 1756-1763
- Chui, H., Zarow, C., Ellis, W. et al. (1999) Diagnosis of ischemic vascular dementia (IVD): clinical pathological correlations. 1st International Conference on Vascular Dementia. Monduzzi Editore (Bologna) 27-32
- Ciarleglio, L.J., Bennett, R.L., Williamson, J., Mandell, J.B. & Marks, J.H. (2003) Genetic counseling throughout the life cycle *J Clin Invest.* 112,1280-1286.
- Coffey, C.E., Lucke, J.F., Saxton, J.A., Ratcliff, G., Unitas, L.J., Billig, B. & Bryan, R.N. (1998) Sex differences in brain aging: a quantitative magnetic resonance imaging study. *Arch Neurol*, 55, 169-79
- Conn, R.B. Borer, W.Z. & Snyder, J.W. (1997) Current Diagnosis 9.Auflage W.B. Saunders Company (London) 849- 856
- Convit, A., de Leon, M.J., Tarshish, C. et al. (1997) Specific hippocampal volume reductions in individuals at risk for Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 18, 131-138

- Convit, A., de Leon, M.J., Hoptman, M.J., Tarshish, C., De Santi, S. & Rusinek, H. (1995) Age-related changes in brain: I. Magnetic resonance imaging measures of temporal lobe volumes in normal subjects. *Psychiatr Q.* 66, 343-55.
- Cotran, Kumar & Collins (1999) *Robbins Pathologic Basis of Disease* 1329-1333 6.Auflage W.B. Saunders Company (Philadelphia)
- Cuenod, C.A., Denys, A., Michot, J.L., Jehenson, P., Forette, F., Kaplan, D., Syrota, A & Boller, F. (1993) Amygdala atrophy in Alzheimer's disease. An in vivo magnetic resonance imaging study. *Arch Neurol.*50, 941-945
- Cummings & Cole (2002). *Alzheimer Disease.* JAMA 287, 2335-2338
- De Tolledo-Morell, L., Sullivan, MP, Morell, F., Wilson, RS, Bennett, DA & Spencer, S. (1997) Alzheimer's disease: In vivo detection of differential vulnerability of brain regions. *Neurobiol. Aging* 18, 463-468.
- De Tolledo-Morell, L., Goncharova, I., Dickerson, B., Wilson, R. S. & Bennett, D. A. (2000) From Healthy Aging to Early Alzheimer's Disease: In vivo Detection of Entorhinal Cortex Atrophy . *Annals New York Academy of Sciences* 911, 240-253
- DeCarli, C., Murphy, D.G., Mcintosh, A.R., Teichberg, D., Schapiro, M.B. & Horwitz, B. (1995) Discriminant analysis of MRI measures as a method to determine the presence of dementia of the Alzheimer Type. *Psychiatry Res.* 57 (2), 119-130
- Delacourte, A., David, J.P., Sergeant, N., Buee, L., Wattez, A., Vermersch, P., Ghzali, F., Fallet-Bianco, C., Pasquier, F., Lebert, F., Petit, H. & Di Menza, C. (1999) The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease. *Neurology* 52, 1158-65
- Delank, H. W. (1994) *Neurologie von Heinz-Walter Delank* 63-64 7. Auflage Ferdinand Enke Verlag Stuttgart
- Dickerson, B.C., Goncharova, I., Sullivan, M.P., Forchetti, C., Wilson, R.S., Bennett, D.A., Beckett, L.A. & de Tolledo-Morell, L. (2001) MRI-derived entorhinal and hippocampal atrophy in incipient and very mild Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 22, 747-754
- Doraiswamy, P.M., Steffens, D.C., Pitchumoni, S. & Tabrizi, S. (1998) Early recognition of Alzheimer's disease: what is consensual? What is controversial? What is practical? *J Clin Psychiatry* 59, 6-18

- Drenckhahn, D. & Zenker, W. (1993) Benninghoff Anatomie: Makroskopische Anatomie, Embryologie und Hystologie des Menschen - Band 2 Urban & Schwarzenberg (München) 15.Auflage 607-620
- Du, A.T., Schuff, N., Amend, D., et al. (2001) Magnetic resonance imaging of the entorhinal cortex and hippocampus in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 71, 441-447
- Duvernoy, H.M. (1998) *The Human Hippocampus: Functional Anatomy, Vascularization and Serial Sections with MRI*. 2. Auflage Springer (Berlin) 39- 70
- Edwards, D.F., Deuel, R.K., Baum, C.M. & Morris, J.C. (1991) A quantitative analysis of apraxia in senile dementia of the Alzheimer type: stage-related differences in prevalence and type. *Dementia* 2, 142-149
- Ermak, G. & Davies, K.J. (2002) Gene expression in Alzheimer's disease *Drugs Today* 38, 509-16
- Ernst R.L. & Hay J.W. (1994) The US economic and social costs of Alzheimer's disease revisited. *Am J Public Health*.;84,1261-1264
- Folstein, M., Folstein, S. & McHugh P.R. (1975) Mini-mental state: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12, 189-198
- Forsting, M. & Jansen, O. (2006) *MRT des Zentralnervensystems*. Thieme (Stuttgart)
- Fox, N.C., Freeborough, P.A. & Rossor, M.N. (1996) Visualisation and quantification of rates of atrophy in Alzheimer's disease. *Lancet* 348, 94-97
- Fox, N.C., Warrington, E.K., Freeborough, P.A., Hartikainen, P., Kennedy, A.M., Stevens, J.M. & Rossor, M.N. (1996) Presymptomatic hippocampal atrophy in Alzheimer's disease. A longitudinal MRI study. *Brain* 119, 2001-2007
- Fox, N.C. & Freeborough, P.A. (1997) Brain atrophy progression measured from registered serial MRI: validation and application to Alzheimer's disease. *J Magn Reson Imaging* 7, 1069-1075
- Fox, N.C., Cousens, S., Scahill, R., Harvey, R.J. & Rossor, M.N. (2000) Using serial registered brain magnetic resonance imaging to measure disease progression in Alzheimer disease: power calculations and estimates of sample size to detect treatment effects. *Arch Neurol* 57, 339-344

- Fox, N.C., Crum, W.R., Scahill, R.I., Stevens, J.M., Janssen, J.C. & Rossor, M.N. (2001) Imaging of onset and progression of Alzheimer's disease with voxel-compression mapping of serial magnetic resonance images. *Lancet* 358, 201-205
- Fox, P.J., Kohatsu, N., Max, W. & Arnsberger, P. (2001) Estimating the costs of caring for people with Alzheimer disease in California: 2000-2040 *J Public Health Policy* 22, 88-97
- Freeborough, P.A. & Fox, N.C. (1997) The boundary shift integral: an accurate and robust measure of cerebral volume changes from registered repeat MRI. *IEEE Trans Med Imaging* 15, 623-629
- Friedland, R.P. (1993) Epidemiology, education, and the ecology of the Alzheimer's disease. *Neurology* 43, 246-249
- Frisoni, G.B., Laakso, M.P., Beltramello, A., Geroldi, C., Bianchetti, A., Soininen, H. & Trabucchi, M. (1999) Hippocampal and entorhinal cortex atrophy in fronto-temporal dementia and Alzheimer's disease. *Neurology* 52, 91-100
- Friston, K.L. (2002). Overview of Statistical Parametric Mapping. Spatial Realignment and normalisation. <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/course/notes02/overview/Spatial.htm>
- Fuchs, M., Luwisch, R., Hallauer, J.F. & Kurz, A. (2002) *Weißbuch Demenz* Thieme (Stuttgart) 1.Auflage
- Galton, C.J., Patterson, K., Graham, K., Lambon-Ralph, M.A., Willians, G., Antoun, N., Sahakian, B.J. & Hodges, J.R. (2001) Differing patterns of temporal atrophy in Alzheimer's disease and semantic dementia. *Neurology* 57, 216-225
- Gao, S., Hendrie, H.C., Hall, K.S. & Hui, S. (1998) The relationships between age, sex, and the incidence of dementia and Alzheimer disease: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 55, 809-815
- Garey, L. J. (Ed. & Transl.). (1999). Brodmann's 'Localisation in the cerebral cortex' [Translation of *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues*]. London: Imperial College Press. Brodmann's original work published 1909.
- Ge, Y., Grossman, R.I., Babb, J.S., Rabin, M.L., Mannon, L.J. & Kolson, D.L. (2002) Age-related total gray matter and white matter changes in normal adult brain. Part I: volumetric MR imaging analysis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 23, 1327-33

- Geroldi, C., Pihlajamaki, M., Laakso, M.P., DeCarli, C., Beltramello, A., Bianchetti, A., Soininen, H., Trabucchi, M. & Frisoni, G.B. (1999) ApoE-epsilon4 is associated with less frontal and more medial temporal lobe atrophy in AD. *Neurology* 53, 1825-1832
- Gloor, P. (1997) *The Temporal Lobe and Limbic system*. Oxford University Press (Oxford) 1. Auflage
- Golebiowski, M., Barcikowska, M. & Pfeffer, A. (1999) Magnetic resonance imaging-based hippocampal volumetry in patients with dementia of the Alzheimer type. *Dementia Geriatr Cognit Disord* 10, 284 - 288
- Golomb, J., de Leon, M.J., Kluger, A., George, A.E., Tarshich, C. & Ferris, S.H. (1993) Hippocampal atrophy in normal aging. An association with recent memory impairment. *Arch Neurol* 50, 967-973
- Golomb, J., Kluger, A., de Leon, M.J., et al. (1994) Hippocampal formation size in normal human aging: a correlate of delayed secondary memory performance. *Learning memory* 1, 45-54
- Gomez-Isla, T., Price, J.L., McKeel D.W. Jr, Morris, J.C., Growdon J.H. & Hyman, B.T. (1996) Profound loss of layer II entorhinal cortex neurons occurs in very mild Alzheimer's disease. *J Neurosci* 16, 4491-4500
- Gosche, K.M., Mortimer, J.A., Smith, C.D., Marbersbery, W.R. & Snowdon, D.A. (2002) Hippocampal volume as an index of Alzheimer neuropathology. Findings from the Nun study. *Neurology* 58, 1476-1482
- Grady, C.L., Haxby, J.V., Horwitz, B., Sundaram, M., Berg, G., Schapiro, M., Friedland, R.P. & Rapoport, S.I. (1988) Longitudinal study of the early neuropsychological and cerebral metabolic changes in dementia of the Alzheimer type. *J Clin Exp Neuropsychol* 10, 576-596
- Hallauer, J.F., Schons, M., Smala, A. & Berger, K. (2000), Untersuchung von Krankheitskosten bei Patienten mit Alzheimer-Erkrankung in Deutschland. *Gesundheitsökonomie und Qualitätsmanagement*, 5, 73-79.
- Hampel, H., Teipel, S.J., Bayer, W., Alexander, G.E., Schwarz, R., Schapiro, M.B., Rapoport, S.I. & Möller, H.J. (2002) Age transformation of combined hippocampus and amygdala volume improves diagnostic accuracy in Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 194, 15 - 19

- Hampel, H. , Padberg & Möller, H.J. (2003) Alzheimer-Demenz: Klinische Verläufe, diagnostische Möglichkeiten, moderne Therapiestrategien. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH 1.Auflage (Stuttgart)
- Harrison, J.G.M. (1996) Clinical Skills in Neurology 1. Edition Butterworth – Heinemann Oxford
- Hess, Klaus & Steck, A.J. (2002) Neurologie –Kompendium 27 Hans Huber 1.Auflage
- Hingley (1998). Alzheimer's: Few Clues on the Mysteries of Memory. U.S. Food and Drug Administration
- Hixson, J.E. & Vernier, D.T. (1990) Restriction isotyping of human apolipoprotein E by gene amplification and cleavage with HhaI J Lipid Res; 31, 545-548
- Hyman, B.T., Van Hoesen, G.W., Damasio, A.R. & Barnes, C.L. (1984) Alzheimer's disease: cell specific pathology isolated the hippocampal formation. Science 222, 1168-1170
- Ikeda, M., Tanabe, H., Nakawaga, Y. et al (1994): MRI-based quantitative assessment of the hippocampal region in very mild to moderate Alzheimer's disease. Neuroradiology 36, 7-10
- Insausti, R., Jouttonen, K. Soininen, H. Insausti, A.M. Partanen, K. Vainio, P. Laakso, M.P. & Pitkänen, A. (1998) MR Volumetric Analysis of the Human Entorhinal, Perirhinal and Temporopolar Cortices AJNR 19, 659-672
- Jack, C.R.Jr., Petersen, R.C., O'Brien, P.C. & Tangalos, E.G. (1992) MR-based hippocampal volumetry in the diagnosis of Alzheimer's disease. Neurology 42, 183-188
- Jack, C.R.Jr., Petersen, R.C., Xu, Y.C., Waring, S.C., O'Brien, P.C., Tangalos, E.G., Smith, G.E., Ivnik, R.J. & Kokmen, E. (1997) Medial temporal atrophy on MRI in normal aging and very mild Alzheimer's disease. Neurology 49, 766-794
- Jack, C.R. Jr, Dickson, D.W., Parisi, J.E., Xu, Y.C., Cha, R.H., O'Brien, P.C., Edland, S.D., Smith, G.E., Boeve, B.F., Tangalos, E.G., Kokmen, E. & Petersen, R.C. (2002) Antemortem MRI findings correlate with hippocampal neuropathology in typical aging and dementia. Neurology. 58, 750-757.

- Jack, C.R.Jr., Slomkowski, M., Gracon, S., Hoover, T.M., Felmlee, J.P., Stewart, K., Xu, Y., Shiung, B.A., O'Brien, P.C., Cha, R., Knopman, D. & Petersen, R.C. (2003) MRI as a biomarker of disease progression in a therapeutic trial of milameline for AD. *Neurology* 60, 253-260
- Jacobs, D.M., Tang, M.X., Stern, Y., Sano, M., Marder, K., Bell, K.L., Schofield, P., Dooneief, G., Gurland, B. & Mayeux, R. (1998) Cognitive function in nondemented older women who took estrogen after menopause. *Neurology* 50, 368-373
- Jorm, A.F. & Jolley, D. (1998) The incidence of dementia. A meta-analysis. *Neurology* 51, 728-733
- Juottonen, K., Laakso, M.P., Insausti, R., Lehtovirta, M., Pitkänen, A. Paratnen, K. & Soininen, H. (1998) Volumes of the Entorhinal and Perirhinal Cortices in Alzheimer's Disease. *Neurobiology of Aging* Vol 19. 1 15-22
- Katzman, R. (1993) Education and the prevalence of dementia and Alzheimer's disease. *Neurology* 43, 13-20
- Kauffmann Moser Sauer Radiologie (2001) 2.Auflage Urban & Fischer München 102-117
- Kawas, C., Resnick, S., Morrison, A., Brookmeyer, R., Corrada, M., Zonderman, A., Bacal, C., Lingle, D.D., & Metter, E. (1997) A prospective study of estrogen replacement therapy and the risk of developing Alzheimer's disease: the Baltimore Longitudinal Study of aging. *Neurology* 48, 1517-1521
- Killiany, R.J., Moss, M.B., Albert, M.S., Sandor, T., Tieman, J. & Jolesz, F. (1993) Temporal lobe regions on magnetic resonance imaging identify patients with early Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 50, 949-954
- Killiany, R.J., Gomez-Isla, T., Moss, M., Kikinis, R., Sandor, T., Jolesz, F., Tanzi, R., Jones, K., Hyman, B.T & Albert, M.S. (2000) Use of structural magnetic resonance imaging to predict who will get Alzheimer's disease. *Am Neurol* 47 (4) 430-439
- Killiany, R.J., Hyman, B.T., Gomez-Isla, T., Moss, M.B., Kikinis, R., Jolesz, F., Tanzi, R., Jones, K. & Albert, M.S. (2002) MRI measures of entorhinal cortex vs. hippocampus in preclinical AD. *Neurology* 58, 1188-1196
- Knopman D.S., DeKosky S.T., Cummings J.L., et al. (2001) Practice Parameter: Diagnosis of Dementia (an evidence based review). *Neurology*. 56,1143-1153

- Kordower, J.H., Chu, Y., Stebbins, G.T., DeKosky, S.T., Cochran, E.J., Bennett, D. & Mufson E.J. (2001) Loss and atrophy of layer II entorhinal cortex neurons in elderly people with mild cognitive impairment. *Ann Neurol* 49, 202-213.
- Kowalska, A., Wender, M., Florczak, J., Pruchnik-Wolinska, D., Modestowicz, R., Szczech, J., Rossa, G. & Kozubski, W. (2003) Molecular genetics of Alzheimer's disease: presenilin 1 gene analysis in a cohort of patients from the Poznan region *J Appl Genet.*44, 231-234
- Krasuski, J.S., Alexander, G.E., Horwitz, B., Daly, E.M., Murphy, D.G.M., Rapoport; S.I. & Schapiro, M.B. (1998) Volumes of Medial Temporal Lobe Structures in Patients with Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment (and in Healthy Controls) *Biol Psychiatry*, 43, 60-68
- Laakso, M.P., Soininen, H., Partanen, K., et al (1995) Volumes of hippocampus, amygdala and frontal lobes in the MRI-based diagnosis of early Alzheimer's disease: Correlations with memory functions. *J Neural Trans Park Dis Dement Sect 9*, 73-86
- Laakso, M.P., Partanen, K., Riekknen, P., Lehtovirta, M., Helkala, E.L., Hallikainen, M., Hanninen, T., Vainio, P. & Soininen, H. (1996) Hippocampal volumes in Alzheimer's disease, Parkinson's disease with and without dementia, and in vascular dementia: An MRI study. *Neurology* 46, 678-681
- Laakso, M.P., Frisoni, G.B., Kononen, M., Mikkonen, M., Beltramello, A., Geroldi, C., Bianchetti, A., Trabucchi, M., Soininen, H. & Aronen, H.J. (2000) Hippocampus and entorhinal cortex in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: a morphometric MRI study. *Biol Psychiatry* 47, 1056-63
- Laakso, M.P., Lehtovirta, M., Partanen, K., Riekkinen, P.J. & Soininen, H. (2000) Hippocampus in Alzheimer's disease: a 3-year followup MRI study. *Biol Psychiatry* 47, 557-561
- Laubenberger, T.& Laubenberger, J. (1999) *Technik der medizinischen Radiologie: Diagnostik, Strahlentherapie, Strahlenschutz 7.Auflage Deutscher Ärzte- Verlag Köln* 355-372
- Launer, L.J., Andersen, K., Dewey, M.E., Letenner, L., Ott, A., Amaducci, L.A., Brayne, C., Copeland, J.R., Dartigues, J.F., Kragh-Sorensen, P., Lobo, A., Martinez-Lage, J.M., Stijnen, T. & Hofman, A. (1999) Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: results from EURODEM pooled analyses. EURODEM Incidence Research Group and Work Groups. *European Studies of Dementia. Neurology* 52, 78-84

- Leifer, P.B. (2003) *J Am Geriatr Soc.* May; 51 (5 Suppl Dementia): 281-8.
- Lehericy, S., Baulac, M., Chiras, J., et al (1994) Amygdalohippocampal MR volume measurements in the early stages of Alzheimer disease. *Am J Neuroradiol* 15, 927-937
- Linn, R.T., Wolf, P.A., Bachman, D.L., Knoefel, J.E., Cobb, J.L., Belanger, A.J., Kaplan, E.F. & D'Agostino, R.B. (1995) The preclinical phase of probable Alzheimer's disease. A 13-year prospective study of the Framingham cohort. *Arch Neurol* 52, 485-490
- Longmore, M., Wilkinson, I. & Török, E. (2001) *Oxford Handbook of Clinical Medicine* 394-395 Oxford Press 5. Auflage Oxford
- Machado, A.; (2000) *Neuroanatomia funcional*, 2. Auflage, Ateneu, Rio de Janeiro
- Mahlberg, R. & Gutzmann, H. (2005) Diagnostik von Demenzerkrankungen, *Deutsches Ärzteblatt*, Jg. 102, Heft 28-29, C1621-C1628
- Markowitsch, H.J., Calabrese, P. Wurker, M., Durween, H.F., Kessler, J., Babinski, R., Brechtelsbauer, D. Heuser, L. & Gehlen, W. (1994) The amygdala's contribution to memory: a study on two patients with Urbach-Wiethe disease. *Neuroreport* 5, 1349- 1352
- Martínez Castillo, E., Arrazola García, J., Fernández Lucas, A., Maestú Unturbe, F. & Ortiz Alonso, T. (2001) Atrofia del complejo amigdalino y expresión neuropsiquiátrica de la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol* 33, 477-483
- Masuhr, K.F., Neumann, M. (1996) *Neurologie* 3.Auflage 151-153 Hippocrates Verlag
- Maurer, K., Ihl, R. & Fröhlich, L. (1993) *Alzheimer. Grundlagen Diagnostik Therapie.* Springer Berlin, Heidelberg
- Max W. (1993) The economic impact of Alzheimer's disease. *Neurology.*; 1993, 6-10
- Meunier, M. Bachevalier, J. Mishkin, M. & Murray, E.A. (1993) Effects on visual recognition of combined and separate ablations of the entorhinal and perirhinal cortex in rhesus monkeys. *J. Neurosci.* 13, 5418-5432
- Milton, J.S. (2000) *Estadística para Biología y Ciencias de la Salud.* 3. Auflage McGraw-Hill Interamericana (Madrid, Buenos Ayres)

- Mirra, S.S., Heyman, A., McKell, D. et al (1991) The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease Part II: Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease *Neurology* 41, 479-486
- Mori, K. (1991) *MRI of the Central Nervous System: A Pathology Atlas* 1.Auflage Springer-Verlag Berlin
- Mortimer, J.A., van Duijn, C.M., Chandra, V., Fratiglioni, L., Graves, A. B., Heyman, A., Jorm, A.F., Kokmen, E., Kondo, K., Rocca, W.A., et al (1991) Head trauma as a risk factor for Alzheimer's disease: A collaborative re-analysis of case control studies. EURODEM Risk Factors Group. *Int J Epidemiol* 20 Suppl 2, 28-35
- Mossman, D. & Somoza, E. (1991) ROC Curves, test accuracy, and the description of diagnostic tests. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 3, 330-333
- Mu, Q., Xie, J., Wen, Z., wenig, Y. & Shuyun, Z. (1999) A quantitative MR study of the hippocampal formation, the amygdala, and the temporal horn of the lateral ventricle in healthy subjects 40 to 90 years of age. *Am J Neuroradiol* 20, 207-211
- Mufson, E.J., Chin, E.Y., Cochran, E.J., Beckett, L.A., Bennett, D.A. & Kordower, J.H. (1999) Entorhinal cortex beta-amyloid load in individuals with mild cognitive impairment. *Exp. Neurol.* 158, 469-490
- Mumenthaler, M. & Mattle, H. (2002) *Neurologie Thieme* 11. Auflage Stuttgart 133-138
- Murphy, J.M., Berwick, D.M., Weinstein, M.C., Borus, J.F., Budman, S.H. & Klerman, G.L. (1987) Performance of screening and diagnostic tests: Application of receiver operating characteristic analysis. *Arch Gen Psychiatry* 44, 550-555
- Neve, R.L. & Robakis, N.K. (1998) Alzheimer's disease: a re-examination of the amyloid hypothesis. *Trends Neurosci* 21, 15-19
- Oppenheim, G. (1994) The earliest signs of Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 7, 118-122
- Ott, A., Breteler, M.B.M., van Harskamp, F., Claus, J.J., van der Cammen, T.J.M., Grobbee, D.E. & Hofman, A. (1995) Prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia: association with education. The Rotterdam study *BMJ* 310, 970-973

- Pantel, J., Schröder J., Schmitt R., Schad L.R., Knopp, M.V., Geissler M, Uhde, W.H., Bluml, S., Friedlinger, M., Klemenz, M., Essig, M. & Sauer, H. (1996) Quantitative magnetic resonance tomography and the severity of deficits in dementia of the Alzheimer type *Nervenarzt* 67, 46-52
- Pantel, J., Schröder, J., Schad, L.R., Friedlinger, M., Knopp, M.V., Schmitt, R. Geissler, M., Bluml, S., Essig, M. & Sauer, H. (1997) Quantitative magnetic resonance imaging and neuropsychological functions in dementia of the Alzheimer type. *Psychol Med* 27, 221-229
- Petersen, R.C., Smith, G.E., Ivnik, R.J., Kokmen, E. & Tangalos, E.G. (1994) Memory function in very early Alzheimer's disease. *Neurology* 44, 867-872
- Petersen, R.C., Smith, G.E., Waring, S.C., Ivnik, R.J., Kokomen, E., Tangelos, E.G. (1997) Aging, memory and mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatrics* 9 Suppl 1, 65-69
- Petersen, R.C. (1998) Clinical subtypes of Alzheimer's disease. *Dement and Geriatr Cogn Disord* 9, 16-24
- Price, J.L., Ko, A.I., Wade, M.J., Tsou, S.K., McKeel, D.W. & Morris, J.C. (2001) Neuron number in the entorhinal cortex and CA1 in preclinical Alzheimer disease. *Arch Neurol* 58, 2395-1402
- Pruessner, J.C., Kohler, S., Crane, J., Pruessner, M., Lord, C., Byrne, A., Kabani, N., Collins, D.L. & Evans, A.C. (2002) Volumetry of temporopolar, perirhinal, entorhinal and parahippocampal cortex from high-resolution MR images: considering the variability of the collateral sulcus. *Cereb Cortex* 12, 1342-1353
- Pruessner, J.C., Li, L.M., Serles, W., Pruessner, M., Collins, D.L., Kabani, N. Lupien, S. and Evans, A.C. (2000) Volumetry of Hippocampus and Amygdala with High-resolution MRI and three- dimensional Analysis Software: Minimizing the Discrepancies between Laboratories. *Cerebral Cortex* 10, 433-442
- Rebeck, G. W., Reiter, J. S., Strickland, D. K. & Hyman, B. T. (1993) Apolipoprotein E in sporadic Alzheimer's disease: Allelic variation and receptor interaction. *Neuron* 11, 575-580
- Reisberg, B., Ferris, S.H., Torossian, C., Kluger, A. & Monteiro, I. (1992) Pharmacologic treatment of Alzheimer's disease: A methodologic critique based upon current knowledge of symptomatology and relevance for drug trials. *Int Psychogeriatric* 4, 9-42

- Rice, D.P., Fox, P.J., Max, W., Webber, P.A., Lindeman, D.A., Hauch, W.W. & Segura, E. (1993) The economic burden of Alzheimer's disease care. *Health Aff (Millwood)* 12, 164-176
- Rocca, W.A., Cha, R.H., Waring, S.C. & Kokmen, E. (1998) Incidence of dementia and Alzheimer's disease: a reanalysis of data from Rochester, Minnesota, 1975-1984. *Am J Epidemiol* 148, 51-62
- Rocca, W.A., Banaiuto, S., Lippi, A., Luciani, P., Turtu, F., Cavarzeran, F. & Amarducci, L. (1990) Prevalence of clinically diagnosed Alzheimer's disease and other dementing disorders: a door-to-door survey in Appignano, Macerata Province, Italy. *Neurology* 40, 626-631
- Rocchi A, Pellegrini S, Siciliano G & Murri L. (2003) Causative and susceptibility genes for Alzheimer's disease: a review. *Brain Res Bull* 61, 1-24
- Rubin, E.H. & Kinscherf, D.A. (1989) Psychopathology in very mild dementia of the Alzheimer type. *Am J Psychiatry* 146, 1017-1021
- Scahill, R.I., Schott, J.M., Stevens, J.M., Rossor, M.N. & Fox, N.C: (2002) Mapping the evolution of regional atrophy in Alzheimer's disease: unbiased analysis of fluid-registered serial MRI. *Proc Natl Acad Sci USA* 99, 4703-4707
- Scahill, R.I., Frost, C., Jenkins, R., Whitwell. J.L., Rossor, M.N. & Fox, N.C. (2003) A longitudinal study of brain volume changes in normal aging using serial registered magnetic resonance imaging. *Arch Neurol.* 60, 989-94.
- Schuff, N., Du, A.T., Amend, D., Hsu, Y.Y., Laakso, M.P., Jagust, W., Chui, H.C. & Weiner, M.W. (2001) MRI of Entorhinal Cortex and Hippocampus in Alzheimer's Disease, Subcortical Ischemic Vascular Dementia and Mixed Dementia. *Alzheimer's disease: Advances in Etiology, Pathogenesis and Therapeutics* 229-235
- Shah, N.J. & Steinhoff, S. *Grundlagen der Magnetresonanztomographie*; 39- 46
- Shrout, P. E., & Fleiss, J. L. (1979). Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability. *Psychological Bulletin*, 86 (2), 420-428
- Small, G.W., Rabins, P.V. & Barry, P.P. (1997) Diagnosis and treatment of Alzheimer's disease and related disorders: consensus statement of the American Geriatrics Society. *JAMA* 278, 1363-1371
- Spillantini, M.G. & Goedert, M. (1998) Tau pathology in neurodegenerative diseases. *Trends Neurosci* 21, 428-433

- Squire, L.R. & Zola-Morgan, S. (1991) The medial temporal lobe memory system. (1991) *Science* 253, 1380-1386
- Suzuki, W.A., Zola Morgan, S., Squire, L.R. & Amaral, D.G. (1993) Lesions of the perirhinal and parahippocampal cortices in the monkey producing long lasting memory impairment in the visual and tactual modalities. *J. Neurosc.* 13, 2430-2451
- Swets, J. (1988) Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science* 240, 1285-1293
- Tailarach, J. & Tournoux, P. (1988) Co-planar stereotaxic atlas of the human brain; 3-dimensional proportional system: an approach to cerebral imaging (New York) Thieme
- Tang, M.X., Jacobs, D., Stern, Y., Marder, K., Schofield, P., Gurland, B., Andrews, H. & Mayeux, R. (1996) Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. *Lancet* 348, 429-432
- Teipel, S.J., Bayer, W., Alexander, G.E., Bodke, A.L., Zebuhr, Y., Teichberg, D., Muller-Spahn, F., Schapiro, M.B., Möller, H.J., Rapoport, S.I. & Hampel, H. (2003) Regional pattern of hippocampus and corpus callosum atrophy in Alzheimer's disease in relation to dementia severity: evidence for early neocortical degeneration. *Neurobiol Aging* 24, 85-94
- Teipel S.J., Schapiro, M., Alexander, G., Krasuski, J., Horwitz, B., Hoehne, C., Möller, H.J., Rapoport, S.I. & Hampel H. (2003) Relations of Corpus callosum and hippocampal size to age in nondemented adults with Down's syndrome. *Am J Psychiatry* 160, 1870-1878
- Tranel, D. & Hyman, B.T. (1990) Neuropsychological correlates of bilateral amygdala damage. *Arch Neurol* 47, 349-355
- Urakami, K., Adachi, Y., Wakutani, Y., Isoe, K., Ji, Y., Takahashi, K. & Nakashima, K. (1998) Epidemiologic and genetic studies of dementia of the Alzheimer type in Japan. *Dement Geriatr Cogn Discord* 9, 294-298
- Van-Hoesen, G.W.; Hyman, B.T. & Damasio, A.R. (1991) Entorhinal cortex pathology in Alzheimer's disease. *Hippocampus* 1, 1-8
- Victoroff, J., Mack, W.J., Lyness, S.A. & Chui, H.C. (1995) Multicenter clinicopathological correlation in dementia *Am J Psychiatry* 152, 1476-1484

- Von Strauss EM, Viitanen D, De Ronchi D, et al. (1999) Aging and the occurrence of dementia. *Arch Neurol.*; 56, 587–592.
- Waring, S.C., Rocca, W.A., Petersen, R.C., O'Brien, P.C., Tangalos, E.G. & Kokmen, E. (1999) Postmenopausal estrogen replacement therapy and risk of AD: a population-based study. *Neurology* 52, 965-970
- Webb, J., Guimond, A., Eldridge, P. et al (1999) Automatic detection of hippocampal atrophy on magnetic images. *Magn res Imag* 17, 1149-1161
- Weltgesundheitsorganisation. Internationale Klassifikation psychischer Störungen ICD-10 Kapitel V. (1991) Dilling, H., Mombour, W., Schmidt, M.H. Verlag Hans Huber (Göttingen)
- Wolf, H., Grunwald, M., Kruggel, F., Riedel-Heller, S.G., Angerhofer, S., Hojjatoleslami, A., Hensel, A., Arendt, T. & Gertz, H. (2001). Hippocampal volume discriminates between normal cognition; questionable and mild dementia in the elderly. *Neurobiol Aging*. 22,177-86
- Wright, I.C., Rabe-Hesketh, S., Woodruff, P.W., David, A.S., Murray, R.M. & Bullmore E.T. (2000) Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 157, 16-25
- Xu, Y., Jack, C.R. Jr., O'Brien, P.C., Kokmen, E., Smith, G.E., Ivnik, R.J., Boeve, B.F., Tangalos, R.G. & Petersen, R.C. (2000) Usefulness of MRI measures of entorhinal cortex versus hippocampus in AD. *Neurology* 54, 1760-1767
- Yamaguchi, S., Meguro, K., Shimada, M., Ishizaki, J., Yamadori, A. & Sekita, Y. (2002) Five-year retrospective changes in hippocampal atrophy and cognitive screening test performances in very mild Alzheimer's disease: the Tajiri Project. *Neuroradiology* 44, 43-8.
- Yoshitake, T., Kiyohara, Y., Kato, I., Ohmura, T., Iwamoto, H., Nakayama, K., Ohmori, S., Nomiyama, K., Kawano, H., Ueda, K., Sueishi, K., Tsuneyoshi, M. & Fujishima, M. (1995) Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly population: The Hisayama Study. *Neurology* 45, 1161-1168
- Zhang, M., Katzman, R., Jin, H., Cai, G., Wang, Z., Qu, G.Y., Grant, I., Yu, E., Levy, P. et al. (1990) The prevalence of dementia and Alzheimer's disease in Shanghai, China: impact of age, gender and education. *Ann Neurol* 27, 428-437

Zola-Morgan, S., Squire, L.R. & Amaral, D.G. (1989) Lesions of the amygdala that spare adjacent cortical regions do not impair memory or exacerbate the impairment following lesions of the hippocampal formation. *J Neurosci* 9, 1922-1936

Zola-Morgan, S., Squire, L.R., Amaral, D.G. & Suzuki, W.A. (1989) Lesions of perirhinal and parahippocampal cortex that spare the amygdala and hippocampal formation produce severe memory impairment. *J Neurosci* 9, 4355-4370

Zola-Morgan, S., Squire, L.R. & Ramus, S.J. (1994) Severity of memory impairment in monkeys as a function of locus and extent of damage within the medial temporal lobe memory system. *Hippocampus* 4, 483-495

7 VERZEICHNIS DER VERWENDETEN ABKÜRZUNGEN

AC-PC Linie	Verbindungsline zwischen der anterioren und der posterioren Commissur im medialen Temporallappen
AD	Demenz vom Alzheimer-Typ
AG	Amygdala
ARG	Gyri Andreae Retzii
ANOVA	Varianzanalyse
ApoE	Apolipoprotein E
ApoE ϵ 4	Apolipoprotein E ϵ 4-Allel
CS	Sulcus collateralis
df	Freiheitsgrade einer Teststatistik (degrees of freedom)
DSM IV	4. Auflage des Diagnostischen und Statistischen Manuals Psychischer Störungen
ERC	Entorhinalkortex
FG	Gyrus fasciolaris
FTV	Frontotemporalverbindung / Limen insulae
fMRT	Funktionelle Magnetresonanz-Tomographie
HB	Körper des Hippocampus (body)
HC	Hippocampus
HH	Kopf des Hippocampus (head)
HT	Schwanz des Hippocampus (tail)
Li	Links
MMST	Mini Mental Status Test
MRT	Magnetresonanz-Tomographie
MTL	Medialtemporallappen
PCR	Polymerasekettenreaktion
PRC	Perirhinalkortex
PHC	Parahippocampalkortex
PHG	Gyrus parahippocampalis
Re	Rechts
RRV	Regionale Relativvolumina
SD	Standardabweichung

8 VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN

Abbildung 1.1:	Darstellung der Seitenventrikel des Großhirns, (modifiziert nach Drenckhahn, D. & Zenker, W., 1993).....	13
Abbildung 1.2:	Lage des Gyrus dentatus in Kopf (A), Körper (B) und Schwanz (C) des Hippocampus, (Duvernoy, 1998)	14
Abbildung 1.3:	Hippocampusformation- Zytoarchitektur (modifiziert nach Bähr & Frotscher, 2003)	15
Abbildung 1.4:	Lage von Amygdala und Hippocampus (Machado, 2000)	17
Abbildung 1.5:	Lage des Gyrus parahippocampalis, Sulci und Gyri in der medialen Ansicht, (modifiziert nach Bähr & Frotscher, 2003).....	18
Abbildung 1.6:	Rindenfeldergliederung nach Brodmann (1909), Darstellung des MTL (Garey, 1999)	19
Abbildung 2.1:	T1- und T2-Gewichtungen (Armstrong & Wastie, 1992)	27
Abbildung 2.2:	Koronarschnitt durch den MTL eines gesunden Gehirns, linker (Li) und rechter (Re) Hippocampus.....	32
Abbildung 2.3:	Sagittalschnitt durch den MTL eines gesunden Gehirns, rechter Hippocampus mit Kopf (HH), Körper (HB) und Schwanz (HT).....	33
Abbildung 2.4:	Horizontalschnitt durch den MTL eines gesunden Gehirns, linker (Li) und rechter (Re) Hippocampus.....	35
Abbildung 2.5:	Sagittalschnitt durch den MTL eines gesunden Gehirns, rechte Amygdala.....	36
Abbildung 2.6:	Horizontalschnitt durch den MTL eines gesunden Gehirns, rechte und linke Amygdala	37
Abbildung 2.7:	Koronarschnitt durch den MTL eines gesunden Gehirns, rechte und linke Amygdala	38
Abbildung 2.8:	Koronarschnitt durch den MTL eines gesunden Gehirns, linker und rechter Perirhinalkortex.....	43
Abbildung 2.9:	Koronarschnitt durch den MTL eines gesunden Gehirns, linker und linker ERC.....	44

Abbildung 2.10:	Koronarschnitt durch den MTL eines gesunden Gehirns, linker und rechter PHC	46
Abbildung 3.1:	Ergebnisse der Überprüfung der Reliabilitätsberechnungen	53
Abbildung 3.2:	Mittelwerte und zugehörige Standardabweichungen der Volumina der Substrukturen des MTL	55
Abbildung 3.3:	AD-Patienten, Zusammenhang zwischen ApoE ϵ 4 und RRV. Für keinen der RRV ergab sich ein signifikanter Zusammenhang.....	60
Abbildung 3.4:	Kontrollpersonen, Zusammenhang zwischen Geschlecht und RRV, *signifikant $p < 0,05$	60
Abbildung 3.5:	AD-Patienten, Zusammenhang zwischen Geschlecht und RRV. Für keinen der RRV ergab sich ein signifikanter Zusammenhang.....	62
Abbildung 4.1:	Volumenunterschiede der Strukturen des MTL von AD-Patienten bezogen auf den Volumenwert der Kontrollpersonen, (* nicht signifikant)	68
Abbildung 4.2:	Sagittalschnitt: links: Hippocampus eines gesunden Patienten, rechts: Hippocampus eines AD-Patienten.....	68
Abbildung 4.3:	Koronarschnitt: links: Hippocampus eines gesunden Patienten, rechts: Hippocampus eines AD-Patienten.....	69
Abbildung 4.4:	Richtige Gesamtklassifikation mit Hilfe der verschiedenen Strukturen des MTL unter Berücksichtigung des Alters als Kovariate nach Tabelle 3.8.....	78
Abbildung 4.5:	Richtige Gesamtklassifikation mit Hilfe der verschiedenen Strukturen des MTL unter Berücksichtigung des Alters und des Geschlechts als Kovariate nach Tabelle 3.9	79

9 VERZEICHNIS DER TABELLEN

Tabelle 1.1: Diagnostische Kriterien der Demenzen vom Alzheimer-Typ.....	8
Tabelle 2.1: Schweregrad der Beeinträchtigung in Abhängigkeit des MMST	23
Tabelle 2.2: Klinische Charakteristika der Probanden	24
Tabelle 2.3: Richtlinien der Markierung des Perirhinal-, Entorhinal- und Parahippo....	47
Tabelle 2.4: Aussage des Korrelationskoeffizienten nach Brosius (2002)	50
Tabelle 3.1: Kovarianzanalyse mit Alter als Kovariate	54
Tabelle 3.2: Kovarianzanalyse mit Alter und Geschlecht als Kovariate	56
Tabelle 3.3: Kontrollgruppe, Einfluss des Alters auf das RRV	57
Tabelle 3.4: AD-Patienten, Einfluss des Alters auf das RRV	58
Tabelle 3.5: AD-Patienten, Zusammenhang zwischen MMST-Ergebnis und RRV.....	59
Tabelle 3.6: Kontrollpersonen, Zusammenhang zwischen Geschlecht und RRV	61
Tabelle 3.7: AD-Patienten, Zusammenhang zwischen Geschlecht und RRV.....	63
Tabelle 3.8: Logistische Regressionsanalyse mit dem Alter als Kovariate	64
Tabelle 3.9: Logistische Regressionsanalyse mit dem Alter und Geschlecht als Ko- variate	65

10 DANKSAGUNG

Univ. Prof. Dr. Harald Hampel und Prof. Dr. Möller vielen Dank für die mir gegebene Möglichkeit die Doktorarbeit in Ihrer Abteilung zu machen.

Ich möchte mich bei Herrn Dr. Jens Prüßner für die Betreuung, die trotz der Distanz Montreal-München weitergeführt wurde, herzlich bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Stefan Teipel für seine Unterstützung, die maßgeblich zum Gelingen der Arbeit beigetragen hat. Insbesondere für seine unschätzbare Hilfe im Zusammenhang mit der statistischen Auswertung möchte ich mich herzlich bedanken.

Dr. Arun Bokde, Dr. Janaína Mourão Miranda und Dr. Michael Ewers hatten für mich stets geduldige Antworten auf meine Fragen.

Ich danke meinen Freundinnen Patricia López Bayo und Michaela Karmann für die Unterstützung in schwierigen Momenten.

Für die Hilfe bei der sprachlichen Ausarbeitung möchte ich mich herzlich bei Frau Birgid Schlichting bedanken.

Meiner deutschen und meiner brasilianischen Familie danke ich für ihre Liebe, meinem lieben Mann Florian Unold für seine Geduld und Unterstützung, ohne seine Hilfe hätte ich diese Arbeit nicht geschafft.

11 PUBLIKATION ZU DEM THEMA

Teipel, S. J., Pruessner, J. C., Faltraco, F., Born, C., Rocha Unold, M., Evans, A., Möller, H. J. & Hampel, H. (2006) Comprehensive dissection of the medial temporal lobe in AD: measurement of hippocampus, amygdala, entorhinal, perirhinal und parahippocampal cortices using MRI. J Neurol March 2006

12 LEBENS LAUF

Persönliche Daten

Manoela Rocha Unold, geb. Bittencourt de Lima Rocha
geboren am 29. April 1978 in Rio de Janeiro, Brasilien
Brasilianerin
Verheiratet

Schule und Studium

1982 – 1988	Jardim-Escola Tia Berê (Grundschule)
1989 – 1995	Colégio Princesa Isabel, Rio de Janeiro (Gymnasium)
11/1995 – 01/1996	Vestibular (Zulassungsprüfungen für die Universitäten) Ergebnis: Zulassung zum Studium der Medizin an der Universidade Federal do Rio de Janeiro
03/1996 – 12/2001	Studium an der Universidade Federal do Rio de Janeiro, RJ, Brasilien Studiengang: Humanmedizin
12.12.2001	Abschluss: Abschluss in Humanmedizin mit gleichzeitiger Erteilung der Zulassung zur Ausübung des ärztlichen Berufes in Brasilien Note: 76% (gut)
01/2002 – 07/2003	Sprachen & Dolmetscher Institut München Abschluss: Deutsche Sprachprüfung II, mit Auszeichnung

Berufsausbildung

07/2004 – 12/2004	Gastärztin auf der Inneren Abteilung der Kliniken Dr. M. Schreiber Interne Klinik München
Seit 02/2005	Assistenzärztin an der Neurologischen Klinik des Leopoldina Krankenhauses der Stadt Schweinfurt gGmbH

München, 21. Juni 2007
