

Aus der Klinik und Poliklinik
für Psychiatrie und Psychotherapie
der Ludwigs-Maximilians-Universität München
Vorstand: Prof. Dr. H.-J. Möller

**Quantifizierung regionaler Atrophie der grauen Substanz und des
Corpus callosum bei Patienten mit Alzheimer Erkrankung und
vaskulärer Demenz im Vergleich zu gesunden älteren
Kontrollpersonen:**

Ein in vivo Modell unterschiedlicher
Pathogenese beider Demenzformen.

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der medizinischen Fakultät der
Ludwigs-Maximilians-Universität zu München.

vorgelegt von
Tobias Möller
aus Kiel
2009

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät München
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Harald Hampel

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Kai Bötzel
Prof. Dr. Martin Kerschensteiner

Betreuung durch promovierten Mitarbeiter: Prof. Dr. med. S. Teipel

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

Tag der mündlichen Prüfung: 12.02.2009

Inhaltsverzeichnis:

Seite

1. Einleitung	6
1.1. Demenz.....	6
1.1.1. Definition	6
1.1.2. Epidemiologie	6
1.1.3. Alzheimer Demenz	7
1.1.3.1. Historie.....	7
1.1.3.2. Klinisches Bild.....	8
1.1.3.3. Neuropathologische Befunde.....	9
1.1.4. Vaskuläre Demenz	10
1.1.4.1. Diagnose	10
1.1.4.2. Ätiologie	11
1.1.4.3. Neuropathologische Einteilung und klinisches Bild.....	12
1.2. Die Demenz vom Alzheimer Typ im Vergleich zur vaskulären Demenz als Diskonnektionssyndrome unterschiedlicher Genese	13
1.2.1. Die graue Substanz als Ausdruck kortikaler neuronaler Veränderungen	14
1.2.1.1. Aufbau und Funktion	14
1.2.1.2. Veränderungen der grauen Substanz bei der Alzheimer Krankheit.....	15
1.2.1.3. Morphologie der grauen Substanz bei vaskulärer Demenz	15
1.2.2. Das Corpus callosum als Maß kortikaler und subkortikaler Diskonnektion	16
1.2.2.1. Aufbau des Corpus callosum	16
1.2.2.2. Atrophie des Corpus Callosum	17
1.2.2.2.1. Atrophie des Corpus Callosum bei vaskulärer Demenz	17
1.2.2.2.2. Atrophie des Corpus Callosum bei Alzheimer Demenz.....	17
1.3. Hypothesen und Untersuchungsziele	18
1.3.1. Hypothesen	18
1.3.2. Untersuchungsziele	18
2. Methoden.....	19
2.1. Patienten und Kontrollpersonen.....	19
2.2. Untersuchungsmethoden	21
2.2.1. Magnetresonanztomographie	21
2.2.1.1. Methodische Grundlagen	21
2.2.1.2. Untersuchungen	22
2.2.2. Psychometrische Testung.....	23
2.3. Datenauswertung	23

2.3.1. Vermessung der grauen Substanz	23
2.3.1.2. Parietallappen Bestimmung (Abbildung 3 und 4).....	27
2.3.1.4. Temporallappen Bestimmung (Abbildung 4 und 5)	28
2.3.1.5. Lappenvolumenbestimmung.....	31
2.3.2. Corpus callosum Vermessung (Abbildung 6).....	32
2.4. Statistische Methoden	34
3. Ergebnisse	35
3.1. Gruppenparameter	35
3.2. Reliabilität der Messmethode der Grauen Substanz	35
3.2.1. Intraraterreliabilität	35
3.2.2. Interraterreliabilität	36
3.3. Atrophie der grauen Substanz	37
3.4. Reliabilität der Messmethode des Corpus callosum	40
3.5. Atrophie des Corpus callosum	41
3.6. Graue Substanz und Corpus callosum.....	42
3.7 Graue Substanz und MMST-Wert.....	45
3.8 Graue Substanz und Alter	46
4. Diskussion.....	48
4.1. Ergebniszusammenfassung	48
4.2. Methodik der Vermessung der grauen Substanz.....	50
4.3. Atrophiemuster der grauen Substanz	51
4.3.1. Atrophiemuster der grauen Substanz bei AD	51
4.3.2. Atrophiemuster der grauen Substanz bei VD	52
4.4. Atrophiemuster des Corpus callosum	53
4.4.1. Atrophiemuster des Corpus callosum bei AD	53
4.4.2. Atrophiemuster des Corpus callosum bei VD	54
4.5. Korrelation zwischen Atrophie der grauen Substanz und des Corpus callosum	54
4.6. Korrelation zwischen Lappenvolumen der grauen Substanz und MMST-Wert.....	55
4.7. Korrelation zwischen Lappenvolumen der grauen Substanz und Alter	55
4.8. Zusammenfassung und Ausblick.....	56
5. Zusammenfassung	57
6. Literaturverzeichnis	58
7. Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen.....	65
8. Verzeichnis der Abbildungen	66

9. Verzeichnis der Tabellen	67
10. Eigene Publikation zum Thema	68
11. Danksagung.....	69
12. Lebenslauf	70

1. Einleitung

1.1. Demenz

1.1.1. Definition

Unter dem Oberbegriff Demenz werden mehrere Krankheitsbilder von unterschiedlicher Ursache und Verlauf zusammengefasst. Nach ICD-10 ist sie als ein Syndrom mit Störungen vieler höherer kortikaler Funktionen, einschließlich Gedächtnis, Denken, Orientierung, Auffassung, Rechnen, Lernfähigkeit, Sprache und Urteilsvermögen als Folge einer meist chronischen oder fortschreitenden Krankheit des Gehirns definiert. Der bei allen Krankheitsbildern als gemeinsame Endstrecke diverser Schädigungsursachen resultierende Abbauprozess der geistigen Leistungsfähigkeit wird häufig als »Hirnleistungsstörungen« bezeichnet. Die Demenz als erworbene Veränderung von Gedächtnis, Intelligenz und Persönlichkeit ist eine Erkrankung mit nachweisbar schweren neurobiologischen Veränderungen im Gehirn, die über reguläre altersbedingte Veränderungen deutlich hinausgehen.

1.1.2. Epidemiologie

In der Bundesrepublik Deutschland leiden ungefähr 800.000-900.000 Menschen an einer Demenz mittlerer bis schwerer Ausprägung (Jorm, Korten et al. 1987; Hofman, Rocca et al. 1991; Ott, Breteler et al. 1995). Nimmt man die leichten Anfangsstadien zu der Anzahl der Erkrankten hinzu, kommt man auf bis zu 1.5 Millionen Erkrankte (Bickel 1995). Das Risiko an einer Demenz zu erkranken ist altersabhängig (Bickel 1995). Liegt das Erkrankungsrisiko bei 60-70 Jährigen noch bei 1-2%, steigt es bei 70-80 Jährigen auf 5-8% an. Unter den 80-90 Jährigen sind 15-20% erkrankt. Durch die Zunahme der durchschnittlichen Lebenserwartung ist ein weiteres Ansteigen der Demenzerkrankungen in den nächsten Jahren zu erwarten. In 30 Jahren ist somit mit einer Zunahme der Erkrankungen um 40% zu rechnen (Jorm, Korten et al. 1988). Etwa 2/3 der Erkrankten müssen früher oder später in einem Pflegeheim betreut werden. Damit stellt die Gruppe der Demenzerkrankungen die häufigste Ursache für Pflegebedürftigkeit im Alter.

Man unterscheidet primäre neurodegenerative Demenzformen von sekundären Demenzformen, die sich aus nicht neurologischen Erkrankungen herleiten und durch eine adäquate Behandlung der zugrunde liegenden Krankheit therapieren lassen. Unter die primären Demenzformen werden unter anderem die Alzheimer Krankheit und die vaskuläre Demenz eingeordnet. Etwa 50-60% der

Demenzkrankungen sind Demenzen vom Alzheimer Typ, 15-20% sind vaskuläre Demenzkrankungen und bei weiteren 15% zeigt sich ein Mischbild aus Alzheimer und vaskulärer Demenz (Hofman, Rocca et al. 1991; Ott, Breteler et al. 1995).

Insbesondere in den Frühstadien ist eine sichere Differenzierung zwischen vaskulärer Demenz und Alzheimer Krankheit nicht möglich. Bildgebende Verfahren können hierzu einen Beitrag leisten (Erkinjuntti, Ketonen et al. 1987; Aharon-Peretz, Cummings et al. 1988; Schmidt 1992), um die frühzeitige optimale medizinische Betreuung beider Demenzformen zu gewährleisten.

1.1.3. Alzheimer Demenz

1.1.3.1. Historie

Im Jahre 1906 schildert Alois Alzheimer erstmalig die klinischen Charakteristika der praesenilen Demenz am Fall der 51 jährigen Auguste D. Er spricht von einer „rasch sich entwickelnden und in kurzer Zeit zu den tiefsten Graden fortschreitenden Verblödung“ (Alzheimer 1911). Bei der Obduktion der mit 56 Jahren verstorbenen Patientin entdeckt er neben den damals bereits aus Fällen der senilen Demenz bekannten extrazellulären Plaques (Blocq and Marinesco 1892; Redlich 1898) eine starke Verringerung der Neuronen und innerhalb vieler der verbliebenen Neuronen erstmals „zu Knäueln zusammengerollte oder schlingenförmig zusammengebogene Fibrillenbündel“ (Alzheimer 1911). Zunächst blieben die von Fischer beschriebene Form der senilen Demenz und die praesenile Demenz als eigenständige Krankheitsbilder bestehen. Selbst die Entdeckung der von Alzheimer beschriebenen intrazellulären Fibrillenbündel in Fällen der senilen Demenz durch Pertusini im Jahre 1911 (Perusini 1911) änderte daran nichts. Weitere Studien (Grünthal 1927; Newton 1948; Tomlinson, Blessed et al. 1970) zeigten, dass keine qualitativen Unterschiede der beiden Erkrankungen existieren. Heute werden unter dem Begriff Demenz vom Alzheimer Typ beide Krankheitsbilder zusammengefasst. Die Krankheit ist über ihren charakteristischen histopathologischen Befund mit Amyloid-Plaques und intrazellulären Neurofibrillen definiert, sodass die endgültige Diagnose erst post mortem gestellt werden kann. Eine Reihe von Kriterien lässt aber schon zu Lebzeiten die Diagnose einer wahrscheinlichen Demenz vom Alzheimer Typ zu.

1.1.3.2. Klinisches Bild

Die typische und häufigste Variante der Alzheimer Demenz beginnt ab einem Alter von 65 Jahren mit einer langsam progredienten Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten. Von diesem so genannten späten Beginn lässt sich eine kleine Anzahl von Fällen mit frühem Beginn ab dem 30. Lebensjahr abgrenzen. Beide Formen zeigen aber einen ähnlichen Krankheitsverlauf und identische neuropathologische Befunde. Besonders in den Bereichen der Kurzzeit- und Immediatgedächtnisfunktion, der Konzentrationsfähigkeit und Aufmerksamkeit zeigen sich Einbußen relativ zu dem gesunden Ausgangsniveau der Betroffenen. Hinzu kommen eine Beeinträchtigung bei der örtlichen und zeitlichen Orientierung, der visukonstruktiven Fähigkeiten und der Sprache, besonders Wortfindungsstörungen sind häufig zu beobachten. Die Erkrankten versuchen diese Einbußen zunächst zu kompensieren, was ihnen je nach praemorbidem intellektuellem Ausgangsniveau mehr oder weniger gut gelingt, sodass die Erkrankung im Anfangsstadium für Außenstehende schwer wahrnehmbar ist. Eine Abgrenzung zur Altersdepression kann Schwierigkeiten bereiten, lässt sich aber durch eine genaue Anamnese, einschließlich Fremdanamnese durch die Bezugsperson(-en), sowie den zeitlichen Verlauf der Krankheit meist eindeutig erreichen. Steht bei einer depressiven Erkrankung häufig das Klagen über die Einbußen der kognitiven Funktionen im Vordergrund, versucht der an Alzheimer Demenz erkrankte Patient diese Einbußen zu verbergen. Im weiteren Verlauf des dementiellen Syndroms kann es zu Verhaltensänderungen, insbesondere Unruhe und Aggressivität, Wahnerleben, Halluzinationen, Personenverkennungen und Störungen der circadianen Rhythmik kommen. Daraus resultiert ein progredienter Verlust der Alltagskompetenzen. Die Patienten sind immer mehr auf die Hilfe anderer Personen angewiesen. Meist muss eine Betreuung eingerichtet werden. Im Endstadium sind die Patienten selbständig nicht mehr in der Lage ihre eigene Hygiene zu gewährleisten, es kommt zu einem Verlust der Kontrolle über Urin und Stuhlabgang. Die Patienten werden immobil und bettlägerig. Sie versterben in diesem Stadium meist an den Folgen der Immobilität. Die häufigste Todesursache ist die Pneumonie (Sjörögen 1950).

Das Krankheitsrisiko scheint nach verschiedenen Studien (Zhang, Katzman et al. 1990; Bonaiuto, Rocca et al. 1995; Ott, Breteler et al. 1995) mit dem Bildungsstand zu korrelieren, wobei ein höherer praemorbider Bildungsstand das Erkrankungsrisiko senkt. In verschiedenen Arbeiten zeigt sich eine Erhöhung des Erkrankungsrisikos in Abhängigkeit von dem Geschlecht mit einer signifikanten Erhöhung der altersentsprechenden Prävalenz bei Frauen (Bachman, Wolf et al. 1992). Genetische Faktoren gehören ebenfalls zu den Risikofaktoren und scheinen bei bis zu 25% der Fälle eine wichtige Rolle zu spielen (van Duijn, Clayton et al. 1991).

1.1.3.3. Neuropathologische Befunde

Makroskopisch imponiert häufig eine Vergrößerung der inneren und äußeren Liquorräume, durch Atrophie besonders der frontalen, temporalen und parietalen Gehirnabschnitte. Es sind aber auch einige Fälle beschrieben in denen besonders die occipitalen Gehirnteile von dieser Atrophie betroffen sind (Brun and Englund 1981; Berthier, Leiguarda et al. 1991; Levine, Lee et al. 1993). Besonders bei älteren Patienten geht diese Atrophie häufig nicht über die des normalen Alterungsprozesses hinaus (Hubbard and Anderson 1981), sodass Atrophie für sich allein noch keine sichere Aussage über eine pathologische Veränderung des Gewebes zulässt.

Mikroskopisch auffällig ist bei der Alzheimer Krankheit eine Häufung seniler Plaques und intrazellulärer Neurofibrillen.

Die Plaquebildung beruht auf der extrazellulären Ablagerung von unlöslichem Amyloid β Protein, einem Stoffwechselprodukt des Amyloid β Vorläufer Proteins (APP). Bei einigen Familien mit frühem Beginn der Krankheit konnte eine Mutation in dem APP Gen auf Chromosom 21 nachgewiesen werden (Fidani, Rooke et al. 1992), was die Bedeutung der Amyloid Produktion und Ablagerung bei der Pathogenese der Alzheimer Krankheit stärkt.

Die Alzheimer typischen intrazellulären Neurofibrillen setzen sich aus paarweise angeordneten helikalen Filamenten zusammen, die fast vollständig aus überphosphoriliertem tau Protein bestehen. Das normale tau Protein ist Bestandteil der intrazellulären Microtubuli, an die es gebunden ist. Eine Erhöhung der Phosphorilierung des Tau-Proteins reduziert die Bindungswahrscheinlichkeit an die Microtubuli (Bramblett, Goedert et al. 1993) und fördert die Bildung der Alzheimer typischen Neurofibrillen (Goedert 1993; Goedert, Jakes et al. 1993; Trojanowski, Schmidt et al. 1993).

Mikroskopisch fällt in den Präparaten ein typisches Verteilungsmuster seniler Plaques und intrazellulärer Neurofibrillen auf. Besonders der Hippocampus sowie die neokortikalen Assoziationsgebiete sind von diesen pathologischen Veränderungen betroffen, wohingegen die primär sensomotorischen Rindenfelder wenig befallen sind (Brun and Gustafson 1976; Esiri, Pearson et al. 1986; Armstrong 1993; Armstrong 1996). Dabei zeigen die senilen Plaques und die neurofibrillären Bündel innerhalb dieser Gebiete ein unterschiedliches Verteilungsmuster.

Eine Häufung der neurofibrillären Bündel zeigt sich besonders in den großen Pyramidenzellen der Schichten 3 und 5 neokortikaler Assoziationsgebiete und in den Pyramidenzellen der Hippocampusformation (Pearson, Esiri et al. 1985; Arnold, Hyman et al. 1991); (Rogers and Morrison 1985); (Lewis, Campbell et al. 1987; Hof and Morrison 1991); (Mann 1996). Die primären motorischen und sensorischen Rindenfelder sind von diesen Veränderungen ausgenommen (Arnold, Hyman et al. 1991). Auffällig an diesem sowohl vertikalen über die kortikalen Felder als auch horizontalen Verteilungsmuster über die kortikalen Schichten ist, dass es

den Ursprungsorten der langreichenden intra- und interhemisphärischen intrakortikalen Assoziationsverbindungen entspricht (Glickstein and Whitteridge 1976; Tigges, Tigges et al. 1981; Armstrong 1993; Morrison and Hof 1997; Arendt, Bruckner et al. 1998).

Im Unterschied dazu zeigen die senilen Plaques ein gleichmäßigeres Verteilungsmuster innerhalb der Kortex mit seltenerem Befall der limbischen Periallokortex und der Allokokortex. Die horizontale Verteilung innerhalb der kortikalen Schichten zeigt sich ebenfalls gleichmäßiger als bei den neurofibrillären Bündeln, wobei die Plaques etwas häufiger in den Schichten 3 und 4 zu finden sind (Duyckaerts, Hauw et al. 1986; Arnold, Hyman et al. 1991; Braak and Braak 1991; Hof, Bierer et al. 1992).

Neben den oben beschriebenen pathologischen Veränderungen kommt es bei der Alzheimer Krankheit zu einer deutlichen Verringerung der großen intrakortikal projizierenden Neurone, insbesondere in der kortikalen Lamina 3 (Terry, Gonatas et al. 1964). Dabei scheint der Neuronenverlust dem Verteilungsmuster der neurofibrillären Bündel zu folgen, wobei die Zahl der untergegangenen Neurone die der NFB um etwa das 10-fache übersteigt (Gomez-Isla, Hollister et al. 1997).

1.1.4. Vaskuläre Demenz

1.1.4.1. Diagnose

Die vaskuläre Demenz zeigt kein einheitliches klinisches und neuropathologisches Bild. Dies führte dazu, dass bestimmte Kriterien aufgestellt wurden, die eine vaskuläre Demenz möglich oder wahrscheinlich erscheinen lassen (Roman, Tatemichi et al. 1993).

Erste Voraussetzung für eine wahrscheinliche vaskuläre Demenz ist zunächst die diagnostische Sicherung eines dementiellen Syndroms mit einer erworbenen Verschlechterung der Gedächtnisfunktion und anderer intellektueller Fähigkeiten, die zu einer Beeinträchtigung der Alltagskompetenz des Patienten führen. Liegt ein dementielles Syndrom vor, werden für die Diagnose einer wahrscheinlichen vaskulären Demenz eine Störung der Gedächtnisfunktion sowie Einbußen in mindestens zwei weiteren kognitiven Bereichen gefordert. Zu diesen kognitiven Fähigkeiten zählen Orientierung, Aufmerksamkeit, Sprachfähigkeit, Abstraktion, visokonstruktive Fähigkeiten, Urteilsvermögen und Motorik.

Zweites Kriterium für das Bestehen einer wahrscheinlichen vaskulären Demenz ist die Existenz einer cerebrovaskulären Erkrankung mit fokalen Ausfällen bei der klinisch neurologischen Untersuchung wie zum Beispiel eine Hemiparese, sensorische Ausfälle oder extrapyramidalmotorische Zeichen wie Rigor oder Akinese und der Nachweis typischer Veränderungen in der cerebralen Bildgebung mittels Computer- und Magnetresonanztomographie.

Zu diesen Veränderungen zählen der Nachweis multipler oder einzelner strategischer Infarkte, multiple Lakunen in den Basalganglien oder der weißen Substanz und ausgeprägte periventrikuläre white matter lesions.

Um die Kriterien für eine wahrscheinliche vaskuläre Demenz zu erfüllen, muss zwischen beiden oben genannten Kriterien ein Zusammenhang bestehen. Dies ist entweder durch den abrupten Beginn des dementiellen Syndroms innerhalb der ersten drei Monate nach einem akuten cerebralen ischämischen Ereignis oder durch einen fluktuierenden, schrittweisen Verlauf wahrscheinlich.

Die klinische Diagnose einer möglichen vaskulären Demenz stützt sich auf das Vorhandensein eines dementiellen Syndroms mit Nachweis fokaler neurologischer Ausfälle, ohne eindeutige Befunde bildgebender Verfahren oder ohne Nachweis eines eindeutigen zeitlichen Zusammenhangs zwischen dementiellem Syndrom und ischämischem Ereignis. Auch bei Patienten mit subtilem Beginn oder variablem Verlauf der kognitiven Einbußen ist bei Hinweisen auf eine relevante cerebrovaskuläre Erkrankung eine vaskuläre Demenz möglich.

Die endgültige Diagnose einer vaskulären Demenz ist nur durch histopathologische Diagnostik stellbar. Sie verlangt neben den Kriterien für eine wahrscheinliche vaskuläre Demenz den histopathologischen Nachweis einer cerebrovaskulären Erkrankung ohne Nachweis über das Altersmaß hinausgehender neuritischer Plaques und Neurofibrillen oder anderer pathologischer Veränderungen, die eine Demenz verursachen könnten.

Im Unterschied zur Alzheimer Krankheit, bei der mehrere kognitive Achsen relativ ähnlich stark beeinträchtigt sind, zeigen sich bei der vaskulären Demenz eher kognitive Einbußen einzelner Achsen. Bei der Alzheimer Krankheit stehen im Anfangsstadium kortikale Dysfunktionen im Vordergrund, wohingegen bei der vaskulären Demenz eher Bereiche subkortikaler Funktionen beeinträchtigt sind. Dazu gehören psychomotorische Verlangsamung und Veränderungen in der Stimmungslage, der Persönlichkeit, des Sozialverhaltens, der emotionalen Kontrolle und der Motivation.

1.1.4.2. Ätiologie

Ätiologisch liegen der vaskulären Demenz eine arterielle Verschlusskrankheit, bedingt durch arterielle Hypertension und Arteriosklerose, zugrunde (Leys, Pruvo et al. 1992; Erkinjuntti and Hachinski 1993). Diese arterielle Verschlusskrankheit kann sich in drei Unterformen manifestieren, der Multi-Infarkt Demenz, der strategischen Einzelinfarkt Demenz und der chronisch subkortikalen Demenz (Morris, Hannu et al. 2004). Es lassen sich eine Reihe von Risikofaktoren ausmachen, die ihre Entstehung fördern. Hyperlipidämie, Rauchen und Diabetes mellitus erhöhen das Risiko, an einer vaskulären Demenz zu erkranken (del Ser, Bermejo et al. 1990; Gorelick, Brody et al. 1993;

Roman 2004).

1.1.4.3. Neuropathologische Einteilung und klinisches Bild

Die vaskuläre Demenz lässt sich nach Roman et al. ursächlich in die großen Kategorien Multi-Infarkt Demenz, strategische Einzelinfarkt Demenz und Klein-Gefäß Erkrankung einteilen (Roman, Tatemichi et al. 1993).

Der Multiinfarkt Demenz liegt eine Vielzahl einzelner Hirninfarkte zugrunde, die in ihrer Summe zu einer Beeinträchtigung der kognitiven Fähigkeiten führen. Bevorzugt sind dabei die Versorgungsgebiete der Arteria media cerebri beider Hemisphären, oft kombiniert mit Infarkten in den Basalganglien und dem Thalamus, betroffen (Moulin, Tatu et al. 2000; Paciaroni, Silvestrelli et al. 2003; Margaret M. Esiri 2004).

Auch der Ausfall für die Kognition strategisch wichtiger Gehirnabschnitte durch einen Einzelinfarkt kann das klinische Bild einer Demenz verursachen. Zu diesen Regionen gehören Infarkte des Gyrus angularis. Ein solcher Ausfall kann Aphasie, Alexie, Agraphie, Gedächtnisstörungen, räumliche Orientierungsstörungen und eine Beeinträchtigung der konstruktiven Fähigkeiten verursachen (Morris, Hannu et al. 2004). Der bilaterale Hippocampus Infarkt, der dem Stromgebiet der Arteria cerebri posterior zugeordnet ist, löst eine Amnesie aus, die von psychomotorischer Unruhe, Verwirrung, Störungen des Sehens und Halluzinationen begleitet werden kann (Pessin, Lathi et al. 1987; Barth, Bogousslavsky et al. 1993; Milandre, Brosset et al. 1994; Steinke, Mangold et al. 1997; Takahashi, Higano et al. 1997; Brandt, Steinke et al. 2000). Ein Infarkt im Versorgungsgebiet der Arteria cerebri anterior wird mit motorischer Aphasie, Gedächtnisstörungen und Dyspraxie klinisch auffällig (Barth, Bogousslavsky et al. 1993; Kumral, Bayulkem et al. 2002). Mit Verwirrungszuständen und Psychosen kann sich ein Infarkt der rechten Arteria cerebri media darstellen. Weitere strategisch wichtige Regionen sind Infarkte im Bereich des Parietallappens mit kognitiven Beeinträchtigungen und Verhaltensänderungen, im Bereich des basalen Frontalhirn mit Amnesie und Verhaltensänderungen (Morris, Hannu et al. 2004) und Infarkte im Bereich des Thalamus (Morris, Hannu et al. 2004). Letztere können zu einer Gedächtnisstörung ähnlich dem Korsakoff Syndrom führen und betreffen dann vor allem die anterioren und intralaminaren Kerngebiete (Guberman and Stuss 1983; Swanson and Schmidley 1985; Ghidoni, Pattacini et al. 1989; Tatemichi 1990).

Unter Klein-Gefäß Erkrankung wird eine Reihe von morphologischen Veränderungen der Gehirnstruktur zusammengefasst. Es kann zu einer Veränderung der Gefäßwandstruktur der kleinen Arterien und Arteriolen kommen. Hauptsächlich lange, die weiße Substanz versorgende Arterien und die die Basalganglien und den Thalamus versorgenden Arterien sowie deren Verzweigungen

zeigen morphologische Wandveränderungen. In der weißen Substanz zeigt sich eine hyaline Verdickung bei gleichzeitiger Abnahme der Anzahl der glatten Muskelzellen in der Gefäßwand. Die hyaline Verdickung kann bis zu 75% des Gefäßdurchmessers in Anspruch nehmen (Morris, Hannu et al. 2004). Diese Veränderungen werden aber auch bei hypertonen Patienten gefunden, die keinerlei Anzeichen einer kognitiven Beeinträchtigung zeigen, und können deshalb nicht als krankheitsspezifisch gelten. Im Bereich der Basalganglien, bedingt durch den größeren Durchmesser der Gefäße, zeigt sich das typische Bild atherosklerotischer Veränderungen mit Mediafibrose und Intima Verdickung. In diesen Gefäßen beobachtet man häufig eine Erweiterung des Virchow-Robin Raumes bei gleichzeitiger starker Korkenzieher-ähnlicher Schlingelung der Gefäße. Sowohl die weiße Substanz als auch die graue Substanz zeigen eine perivaskuläre parenchymale Rarefizierung und Gliose. Unter Binswanger Veränderung oder subkortikaler Leukoencephalopathie versteht man eine diffuse Rarefizierung der weißen Substanz. Diese erstmals 1894 von Otto Binswanger (Binswanger 1894; Binswanger and Alzheimer 1895) vorgestellte Atrophie der weißen Substanz mit gleichzeitiger Ventrikelerweiterung bei weitgehend nichtbefallener Kortex wurde 1902 von Alzheimer mikroskopisch beschrieben. Er konnte einen starken Verlust von Myelin, eine Erweiterung des Virchow-Robin Raumes und eine Anhäufung kleiner Infarkte in den betroffenen Regionen beobachten. Magnetresonanztomographisch stellen sich solche Herde besonders gut in T2 Sequenzen als Signalanhebungen in der weißen Substanz, so genannte white matter hyperintensities, dar (Awad, Modic et al. 1986). Diese white matter hyperintensities sind jedoch unspezifisch und können nicht immer einem pathologischen Korrelat zugeordnet werden.

1.2. Die Demenz vom Alzheimer Typ im Vergleich zur vaskulären Demenz als Diskonnektionssyndrome unterschiedlicher Genese

Neben den im vorherigen Kapitel ausführlich beschriebenen unterschiedlichen neuropathologischen Veränderungen, die die Vorstellung eines kortikalen Diskonnektionsprozesses als Folge einer fortschreitenden Regionen- und Zell-spezifischen Neuronenschädigung bei der Alzheimer Krankheit und eines subkortikalen Diskonnektionsprozess durch Schädigung subkortikaler Nervenleitungen bei vaskulärer Demenz nahe legen, gibt es zwei weitere Forschungsansätze, die diese Vorstellung stützen. Sie beruhen auf der bildgebenden Untersuchung der grauen Substanz und des Corpus callosum.

1.2.1. Die graue Substanz als Ausdruck kortikaler neuronaler Veränderungen

1.2.1.1. Aufbau und Funktion

Die Großhirnrinde bildet den äußeren Anteil des Gehirns. Zur Vergrößerung ihrer Oberfläche haben sich in der Entwicklungsgeschichte Windungen, die Gyri und Furchen, die Sulci ausgebildet. Die bis zu 5mm dicke Großhirnrinde enthält den Großteil der Nervenzellen des Gehirns und ist das höchste Integrationsorgan des Zentralnervensystems. Sie lässt sich in vier Lappen unterteilen. Der Frontallappen übernimmt wichtige Aufgaben bei der Steuerung motorischer Vorgänge, er ist aber auch an der Steuerung von Antrieb, Motivation und weiterer höherer psychischer Leistungen beteiligt. Parietal-, Temporal- und Occipitallappen dienen hauptsächlich der Verarbeitung von Signalen der Sinnesorgane. Berührungsreize und Tiefensensibilität sind dabei dem Parietallappen zugeordnet, optische Reize werden im Occipitallappen ausgewertet und akustische Informationen im Temporallappen verarbeitet. Die Großhirnrinde lässt sich in 6 horizontale Schichten einteilen, die über die Typologie und Verteilung der in ihnen enthaltenden Nervenzellen definiert werden. Alle 6 Schichten zusammen werden als graue Substanz bezeichnet. Ihr Name beruht auf der durch die hohe Anzahl an Nervenzellkernen und Kapillaren bei gleichzeitiger geringer Anzahl myelinisierter Nervenfasern bedingten charakteristischen gräulichen Färbung in Frischpräparaten. Die äußerste Schicht, Lamina molecularis, ist nervenzellarm aber faserreich. Es finden sich kleine Golgi-Zellen, deren Fasern vorwiegend auch in dieser Schicht verlaufen und enden. In der darunter liegenden nervenzellreichen Lamina granularis externa finden sich viele kleine Körnerzellen, deren Axone die innerhemisphärischen kortikokortikalen Assoziationsfasern bilden. Kleinere und mittlere Pyramidenzellen bilden die Lamina pyramidalis. Die Axone der größeren Pyramidenzellen ziehen durch das Corpus callosum als Kommissurenfasern zu homologen Gebieten der contralateralen Hemisphäre. Die Lamina granularis interna ist sehr nervenzellreich. Die meisten ihrer Axone verzweigen sich in der eigenen Schicht. In der fünften Schicht, der Lamina pyramidalis interna, findet man große Pyramidenzellen, deren Axone sich als Projektionsfasern an den kortikonukleären und kortikospinalen Bahnen beteiligen oder als Assoziations- oder Kommissurenfasern zu anderen Rindengebieten verlaufen. Die Lamina multiformis enthält polymorphe, häufig spindelförmige Nervenzellen, deren Axone als Projektionsfasern in die weiße Substanz oder die Rinde ziehen.

1.2.1.2. Veränderungen der grauen Substanz bei der Alzheimer Krankheit

Der Verlust von Neuronen scheint besonders die Zellpopulationen zu befallen, in denen es zu einer Häufung der neurofibrillären Bündel kommt (Gomez-Isla, Hollister et al. 1997). Bei von der Alzheimer Krankheit betroffenen Patienten konnte eine Häufung neurofibrillärer Bündel in den großen Pyramidenzellen der Lamina pyramidalis und pyramidalis interna des Hippocampus und der neokortikalen Assoziationsgebiete gezeigt werden (Pearson, Esiri et al. 1985; Rogers and Morrison 1985; Lewis, Campbell et al. 1987; Hof and Morrison 1991). Eine Unterpopulation dieser Nervenzellen stellt den Ursprung der durch das Corpus callosum ziehenden Kommissurenbahnen dar. Mehrere sowohl neuropathologische post mortem (Double, Halliday et al. 1996; Cullen, Halliday et al. 1997) als auch in vivo strukturell bildgebende (Double, Halliday et al. 1996; Brunetti, Postiglione et al. 2000; Baron, Chetelat et al. 2001; Fox, Crum et al. 2001) Studien haben den Volumenverlust der grauen Substanz untersucht. Übereinstimmend haben alle diese Studien eine Atrophie der temporalen grauen Substanz nachweisen können. Eine Verringerung des Volumens der grauen Substanz konnte auch im Parietallappen gefunden werden (Kidron, Black et al. 1997; Fox, Crum et al. 2001). Die geringste Atrophie zeigt sich in den frontalen Gehirnabschnitten (Baron, Chetelat et al. 2001). Dies ist übereinstimmend mit der Verteilung der pathologischen Veränderungen bei Alzheimer Erkrankung (Arnold, Hyman et al. 1991).

1.2.1.3. Morphologie der grauen Substanz bei vaskulärer Demenz

Im Unterschied zu der Alzheimer Erkrankung, bei der die pathologischen Veränderungen in der grauen Substanz gut untersucht sind, gibt es nur wenige Studien, die sich mit der Pathologie der grauen Substanz bei vaskulärer Demenz befassen. Multiple kortikale Infarkte können eine vaskuläre Demenz verursachen (Tomlinson, Blessed et al. 1970). Im Bereich des Frontallappens konnten in den Nervenschichten 1-4 perivaskuläre Proteinablagerungen innerhalb der grauen Substanz nachgewiesen werden, die möglicherweise Ausdruck eines Defektes der Kapillaren bei vaskulärer Demenz sind und möglicherweise die klinischen Symptome mitbedingen (Alafuzoff, Adolfsson et al. 1985). Einzelne Studien konnten eine Verringerung des Volumens der gesamten grauen Substanz aufzeigen, die mit dem Ausmaß der Demenz korreliert (Fein, Di Sclafani et al. 2000; Mungas, Jagust et al. 2001). Bei Untersuchungen der regionalen Lappenvolumina der grauen Substanz zeigte eine Studie Atrophie in allen Lappen (Fein, Di Sclafani et al. 2000). Untersuchungen der kortikalen Perfusion mittels Singlephotonenemissionscomputertomographie und des kortikalen Metabolismus mittels Positronenemissionstomographie konnten kein

einheitliches regionales Muster wie bei der Alzheimer Erkrankung nachweisen (Yao, Sadoshima et al. 1990; Mielke, Pietrzyk et al. 1994; Mielke and Heiss 1998; Nagata, Maruya et al. 2000; Lojkowska, Ryglewicz et al. 2002).

1.2.2. Das Corpus callosum als Maß kortikaler und subkortikaler Diskonnektion

Neben der grauen Substanz als Maß kortikaler Diskonnektion, haben mehrere Studien eine regionale Atrophie des Corpus callosum, der größten Kommissurenbahn, gezeigt, die Ausdruck kortikaler und subkortikaler Pathologien beider Demenzformen zu sein scheint.

1.2.2.1. Aufbau des Corpus callosum

Das Corpus callosum besteht aus Nervenfasern, die zum größten Teil homotope kortikale Assoziationsgebiete verbinden. Diese Fasern werden durch die Axone der großen Pyramidenzellen der kortikalen Schichten drei und fünf gebildet. Anatomisch wird das Corpus callosum in vier Regionen eingeteilt. In anterior-posteriorer Richtung werden sie als Genu, Rostrum, Truncus und Splenium bezeichnet.

Viele Studien zeigen eine bestimmte topographische Einteilung dieser Fasern auf. Dabei gibt es verschiedene Studienansätze, die zu ähnlichen Ergebnissen führen. Bei anterograden Degenerationsversuchen in Affen wurden zunächst Teile der Fasern des Corpus callosum gezielt unterbrochen. Anschließend wurde dann beobachtet, welche Nervenzellpopulationen durch den Verlust ihrer Axone zu Grunde gingen. Diese Studien führten zu dem Schluss, dass die Fasern der rostralen Hälfte des Corpus callosum überwiegend Regionen des Frontallappens verknüpfen, wohingegen in der caudalen Hälfte Fasern der Parietal-, Temporal-, Occipitallappen sowie der Insel-Gebiete verlaufen. Dabei befinden sich die parietalen Fasern im rostralen Teil der caudalen Hälfte, die temporalen Fasern im caudalen Teil (Karol and Pandya 1971; Pandya, Karol et al. 1971; Rockland and Pandya 1986). Retrograde Untersuchungen zeigten bei Menschen eine ähnliche topographische Verteilung der Fasern auf (de Lacoste, Kirkpatrick et al. 1985). Durch die Korrelation der anatomischen Lage fokaler kortikaler Defekte mit der regionalen Atrophie des Corpus callosum konnte gezeigt werden, dass Fasern der inferioren frontalen und der inferioren parietalen Regionen durch das Rostrum und Genu ziehen und Fasern der temporo-parieto-occipitalen Regionen den caudalen Anteil des Corpus durchlaufen. Aus dem superioren parietalen Lappen und dem occipitalen Lappen verlaufen die Fasern durch das Splenium. Weitere anterograde Versuche, die die topographische Verteilung von im Corpus callosum evozierten kortikalen Potentialen untersuchten (Schaltenbrand, Spuer et al. 1970; Tan, Chen et al. 1991) bestätigen diese

anterior-posteriore Verteilung der Fasern.

1.2.2.2. Atrophie des Corpus Callosum

Verschiede neuropathologische Mechanismen können zu einer Atrophie des Corpus callosum führen. Eine direkte Schädigung der subkortikalen Fasern, wie zum Beispiel bei multipler Sklerose oder vaskulärer Demenz zu beobachten, kann atrophische Veränderungen ebenso nach sich ziehen (Simon, Schiffer et al. 1987; Yamanouchi, Sugiura et al. 1989; Yamanouchi, Sugiura et al. 1990; Gean-Marton, Vezina et al. 1991; Pozzilli, Bastianello et al. 1991; Yamauchi, Fukuyama et al. 1994), wie eine Schädigung der kortikalen Neurone mit konsekutiver Zerstörung ihrer durch das Corpus callosum ziehenden Axone zum Beispiel bei Alzheimer Demenz. Der Verlust von Axonen bei multipler Sklerose wurde bereits 1936 von Greenfield beschrieben. Dabei ist die Anzahl der durch das Corpus callosum verlaufenden Fasern um über 50% reduziert (Evangelou, Esiri et al. 2000). Alle Regionen sind von diesem Verlust betroffen.

1.2.2.2.1. Atrophie des Corpus Callosum bei vaskulärer Demenz

Bei vaskulärer Demenz ist der Axonverlust besonders in den frontalen Abschnitten des Corpus callosum stark ausgeprägt (Yamanouchi, Sugiura et al. 1990). Übereinstimmend mit einer anterior-posterioren topographischen Einteilung findet sich eine deutliche Verringerung der Fasern der frontalen weißen Substanz (Yamanouchi, Sugiura et al. 1989; Yamauchi, Fukuyama et al. 2000).

1.2.2.2.2. Atrophie des Corpus Callosum bei Alzheimer Demenz

Nicht nur diese direkte Schädigung der Axone, sondern auch eine Schädigung ihrer kortikaler Neurone kann zu einer Verringerung der callosalen Fasern führen (Jacobson and Trojanowski 1974; Glickstein and Whitteridge 1976). Bei der Alzheimer Krankheit wurde der Verlust der großen Pyramidenzellen der Schichten drei und fünf beobachtet (Pearson, Esiri et al. 1985; Rogers and Morrison 1985; Lewis, Campbell et al. 1987; Hof and Morrison 1991). Eine Subpopulation dieser Zellen stellt den Ursprung der interhemisphärischen Projektionsfasern dar, die durch das Corpus callosum verlaufen. Entsprechend konnten mehrere Studien callosale Atrophie bei Alzheimer Krankheit im Vergleich zu altersentsprechenden gesunden Kontrollpersonen demonstrieren. Das topographische Verteilungsmuster der Atrophie stellt sich dabei jedoch nicht als konsistent heraus. Zwar zeigen fast alle Studien mit Ausnahme einer Untersuchung (Biegan, Eberling et al. 1994) Atrophie des gesamten Corpus callosum auf (Weis, Jellinger et al. 1991; Cuenod, Denys et al. 1993; Yamauchi, Fukuyama et al. 1993; Janowsky, Kaye et al. 1996; Vermersch, Roche et al. 1996;

Pantel, Schroder et al. 1998), bei der regionalen Differenzierung ergeben sich allerdings teils widersprüchliche Ergebnisse. Neben methodischen Unterschieden bei der topographischen Zuordnung der Corpus callosum Regionen scheint dabei auch der unterschiedliche Einfluss subkortikaler Faserdegenerationen eine Rolle zu spielen (Hampel, Teipel et al. 1998; Teipel, Hampel et al. 1999). Die Atrophie zeigt sich unabhängig von primär subkortikalen Defekten (Teipel, Hampel et al. 1998) und korreliert mit dem kortikalen Glucose Metabolismus (Yamauchi, Fukuyama et al. 1993; Teipel, Hampel et al. 1998). Corpus Callosum Atrophie scheint also die regionale, zelltypspezifische neuronale Degeneration abzubilden (Hampel, Teipel et al. 1998).

1.3. Hypothesen und Untersuchungsziele

1.3.1. Hypothesen

Dieser Arbeit liegt die Hypothese zu Grunde, dass das regionale Muster der Corpus-callosum-Atrophie bei der Alzheimer Krankheit als neokortikales Diskonnektionssyndrom direkt die Topographie des Untergangs der kortikalen interhemisphärisch projizierenden Neurone widerspiegelt, wohingegen sich bei vaskulärer Demenz durch überwiegend subkortikale Pathologie keine signifikante Atrophie neokortikaler Gehirnabschnitte darstellen lässt. Darüber hinaus würde bei der Alzheimer Krankheit eine Korrelation der Atrophie des Corpus callosum mit der Atrophie der grauen Substanz und dem Schweregrad der Erkrankungen darauf hinweisen, dass das Corpus callosum indirekt den Untergang der intrakortikal projizierenden Neurone abbildet.

1.3.2. Untersuchungsziele

Der histopathologische Nachweis einer vulnerablen Subpopulation intrakortikal projizierender Neuronen, die magnetresonanztomographisch dargestellte Atrophie des Corpus callosum und der grauen Substanz sowie die positronenemissionstomographisch gezeigte regionenspezifische Beeinträchtigung des kortikalen Metabolismus legen nahe, dass der pathologische Prozess bei der Alzheimer Erkrankung zumindest in einem Frühstadium selektiv spezifische Neurone bestimmter kortikaler Regionen befällt, wohingegen bei vaskulärer Demenz kortikale Regionen zunächst von pathologischen Veränderungen ausgenommen sind. Im gesunden Gehirn halten diese Zellen wichtige kortikale Verknüpfungsfunktionen aufrecht. In dieser Studie wurde untersucht, ob sich das Corpus callosum und die graue Substanz als in vivo Marker für einen vermuteten zelltypspezifischen Neuronenuntergang eignen und sich eine vermutete regionale Atrophie des Corpus

callosum bei vaskulärer Demenz ohne gleichzeitige kortikale Atrophie darstellt. Dazu wurden folgende Untersuchungsziele definiert.

1. Untersuchung der Reliabilität einer neuen Methode der kortikalen regionalen Volumenbestimmung anhand T1-gewichteter MRT-Daten.
2. Bestimmung des Ausmaßes und des Verteilungsmusters der Atrophie der grauen Substanz bei Patienten mit Alzheimer Demenz und Patienten mit vaskulärer Demenz im Vergleich zu altersentsprechenden gesunden Patienten aus T1-gewichteten magnetresonanztomographischen Datensätzen.
3. Bestimmung der Ausmaßes und des Verteilungsmusters der Atrophie des Corpus callosum bei Alzheimer-Patienten und vaskuläre Demenz-Patienten im Vergleich zu altersentsprechenden gesunden Patienten in der midsagittalen Schicht T1-gewichteter magnetresonanztomographischer Datensätze.
4. Bestimmung der Korrelation zwischen Atrophie der grauen Substanz und Ausprägung der kognitiven Beeinträchtigung.
5. Bestimmung der Korrelation zwischen Atrophie der grauen Substanz und dem Alter.
6. Bestimmung der Korrelation des regionalen Atrophiemusters zwischen der grauen Substanz und dem Corpus callosum bei Alzheimer Demenz, vaskulärer Demenz und gesunden Kontrollpersonen.

Die Untersuchung dieser Punkte könnte es ermöglichen, die Volumenbestimmung des Corpus callosum und der grauen Substanz als indirekte in vivo Parameter der neokortikalen Degeneration weiter zu etablieren. Darüber hinaus könnte sich aufgrund der unterschiedlichen Beziehungen von Corpus callosum Atrophie und Atrophie der grauen Substanz bei vaskulärer und Alzheimer Demenz ein morphologisches in vivo Unterscheidungskriterium der beiden Erkrankungen bestimmen lassen.

2. Methoden

2.1. Patienten und Kontrollpersonen

Im Rahmen dieser Arbeit wurden insgesamt 74 Patienten aus zwei Zentren (Psychiatrische Klinik der Ludwig Maximilians Universität München (LMU), Deutschland und Alzheimer Zentrum des medizinischen Zentrums der Vrije Universität Amsterdam, Niederlande) untersucht, davon 30 Patienten (16 Frauen, 14 Männer) mit der Diagnose Alzheimer Demenz, 20 Patienten (7 Frauen, 13

Männer) mit der Diagnose vaskuläre Demenz und 24 gesunde Kontrollpersonen (13 Frauen, 11 Männer). Alle Patienten erfüllten die Kriterien für ein Demenzsyndrom nach DSM IV (American Psychiatric Association, 1994). Zusätzlich erfüllten die Patienten der Alzheimer-Gruppe die Kriterien der National Institute of Neurological Disorders and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (McKhann, Drachman et al. 1984) für eine wahrscheinliche Alzheimer Demenz, sowie die Patienten der vaskulären Demenz Diagnosegruppe die Kriterien einer vaskulären Demenz nach Roman et al. (Roman, Tatemichi et al. 1993). Um Effekte die durch kardiale Risikofaktoren entstünden auszuschließen, wurden in der Alzheimer- und in der Kontrollgruppe Patienten mit Anzeichen arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus oder Herzrhythmusstörungen nicht in die Studie eingeschlossen. Die Patienten wurden gemäß eines standardisierten Programms zur diagnostischen Abklärung von Hirnleistungsstörungen des Alzheimer Gedächtniszentrams, Psychiatrische Klinik der Ludwig Maximilians Universität München, Dr. Hampel untersucht. Es wurde eine ausführliche Anamnese und Fremdanamnese mit der Bezugsperson erhoben, eine ausführliche psychometrische und neuropsychologische Testung, eine internistisch-neurologische Untersuchung, ein Elektrokardiogramm (EKG), mehrzeitige Blutdruckmessungen nach Riva-Rocci, eine Kernspintomographie (MRT), ein Elektroenzephalogramm (EEG) sowie eine Routinelaboruntersuchung einschließlich Blutbild, Blutzucker, Harnstoff, Kreatinin, Harnsäure, Serumelektrolyte, Lebertransaminasen, Lyme und Lues Serologie, HIV1- und HIV2-Antikörpersuchtest, Rheumafaktor, Vitamin B12, Folat-Spiegel und Schilddrüsenparameter durchgeführt.

Nach ausführlicher Aufklärung über Ziel und Methodik dieser Studie unterzeichneten alle Patienten oder ihre gesetzlichen Vertreter eine Einverständniserklärung, an dieser Studie teilzunehmen. Zuvor hatte die lokale Ethikkommission bereits ihr Einverständnis für diese Studie gegeben. In Tabelle 1 sind die klinischen Daten der Patienten und Kontrollpersonen zusammengefasst.

Tabelle 1: Patientendaten

Diagnose	Anzahl	Geschlecht weiblich/männlich	Alter (Mittelwert Standartabweichung, Spannweite)	MMST (Mittelwert Standartabweichung, Spannweite)
AD-Patienten	30	16/14	69.7 ±10.73 35-86	19.3 ±5.58 5-28
VD-Patienten	20	7/13	72.3 ±10.17 48-85	21.8 ±4.32 10-27
Kontrollpersonen	24	13/11	62.0 ±9.10 50-79	29.6 ±0.60 28-30

2.2. Untersuchungsmethoden

2.2.1. Magnetresonanztomographie

2.2.1.1. Methodische Grundlagen

Die Methodik der Magnetresonanztomographie beruht auf der Registrierung von Ausrichtungsveränderungen eines durch Wasserstoffatomkerne induzierten magnetischen Feldes. Die Summe der Protonen und Neutronen im Kern eines Atoms bezeichnet man als Nukleonenzahl. Atome mit ungeraden Nukleonenzahlen besitzen einen Drehimpuls, den so genannten Spin. Diese bewegten Ladungen erzeugen ein elektromagnetisches Feld, das registriert werden kann. Der atomare Aufbau von Lebewesen besteht zu einem Großteil aus Wasserstoffatomen. Wasserstoffatome haben eine Nukleonenzahl von 1 und induzieren somit durch ihren Spin ein elektromagnetisches Feld. Da jedes Wasserstoffatom ein zufällig ausgerichtetes Magnetfeld induziert und der Richtungsvektor des Gesamtfeldes sich aus der Summe der Einzelvektoren herleitet, lässt sich zunächst kein gerichtetes elektromagnetisches Feld registrieren. Es ist also nötig, Ordnung in das Chaos der Einzelfelder zu bringen. Dies geschieht durch Anlegen eines starken permanenten äußeren Magnetfeldes (B_0). Die einzelnen Wasserstoffatome können sich innerhalb dieses permanenten Magnetfeldes gleichsinnig oder gegensinnig ausrichten. Die gleichsinnige Ausrichtung ist energetisch geringfügig günstiger, sodass es zu einem leichten Überwiegen der

gleichsinnigen Ausrichtung kommt. Je größer die Stärke des äußeren Magnetfeldes ist, desto stärker überwiegt die gleichsinnige Ausrichtung. Übliche Stärken dieses äußeren Magnetfeldes bewegen sich in einem Stärkebereich von 0,5 bis 3 Tesla, also ungefähr dem 30.000-fachen des irdischen Magnetfeldes. Der Summenvektor der Wasserstoffatome (M-Vektor) ist also zunächst in Richtung des äußeren Magnetfeldes ausgerichtet. Durch Einstrahlung von Energie mittels eines Radiofrequenzpulses (B1) wird der M-Vektor aus seiner parallelen Ausrichtung zum B0-Vektor um bis zu 90° ausgelenkt, dadurch wird in einer Antenne, die in Z-Richtung entlang des äußeren Magnetfeldes B0 ausgerichtet ist, ein Wechselstrom induziert und im Tomographen gemessen. Nach Abschalten des Radiofrequenzpulses richtet sich der M-Vektor entlang des Z-Vektors aus (Relaxation), und der induzierte Wechselstrom nimmt in der Antenne wieder ab. Eine räumliche Zuordnung der jeweiligen Atome lässt sich durch Gradienten eines statischen Magnetfeldes jeweils in x-, y- und z-Achse erzielen. Es wird dabei eine Auflösung im Millimeterbereich erreicht.

Bei der Auswertung von den magnetresonanztomographischen Daten spielen zwei Werte eine große Rolle. Der T1-Wert bestimmt die Zeit der longitudinalen Relaxation, also der Zeit in der sich der M-Vektor nach seiner Auslenkung wieder parallel in Z-Richtung ausrichtet. Der T2-Wert bestimmt die transversale Relaxation. Unter transversaler Relaxation versteht man einen Wert der Auskunft darüber gibt, wie schnell die durch den Radiofrequenzpuls synchronisiert kreisenden Atome ihre Synchronisation wieder verlieren. Dieser Wert hängt stark von zufallsverteilten Störungen aufgrund der Magnetfelder von Nachbaratomen ab.

Durch unterschiedliche Messsequenzen lassen sich entweder T1 gewichtete oder T2 gewichtete Aufnahmen erstellen. Ausschlaggebend sind hierbei die Repetitionszeit, also nach welcher Zeiteinheit eine erneute Auslenkung erfolgt und die Echozeit, die Zeitspanne zwischen Auslenkung und Signalerhebung. In T1 gewichteten Sequenzen kann die graue Substanz besonders gut gegenüber der weißen Substanz abgegrenzt werden. Sie eignen sich daher besonders gut zur Beurteilung der kortikalen Atrophie.

Eine gesundheitsschädigende Wirkung durch magnetresonanztomographische Untersuchungen konnte nicht festgestellt werden (Budinger 1992).

2.2.1.2. Untersuchungen

Von allen Patienten wurden sagittal orientierte T1-gewichtete magnetresonanztomographische Sequenzen erstellt. Die Daten der LMU-Gruppe wurden auf einem 1,5 Tesla Siemens MAGNETOM VISION erhoben. Hierbei betrug die Schichtdicke zwischen 1,25 und 1,48 mm bei einer Repetitionszeit von 12 ms, einer Echozeit von 4,9 ms und einem Auslenkwinkel von 12°.

Die Amsterdam-Gruppe wurde mit 0,95 Tesla Siemens MAGNETOM EXPERT Geräten

untersucht. Die Schichtdicke betrug 1,0 mm bei einer Repetitionszeit von 15 ms, einer Echozeit von 7 ms und einem Auslenkwinkel von 15°.

2.2.2. Psychometrische Testung

Zur Bestimmung des kognitiven Leistungsvermögens wurde bei allen Probanden der Mini-Mental-Status Test (MMST) durchgeführt (Folstein, Folstein et al. 1975). Der Schwellenwert, ab dem eine kognitive Beeinträchtigung angenommen wird, liegt zwischen 24-26 Punkten (Folstein, Anthony et al. 1985; Murden, McRae et al. 1991; Ylikoski, Erkinjuntti et al. 1992). Kognitiv nicht beeinträchtigte Personen erreichen Werte über 27 Punkte.

2.3. Datenauswertung

2.3.1. Vermessung der grauen Substanz

Ein Untersucher, dem die Diagnose der einzelnen Probanden unbekannt war, bestimmte die Volumina der grauen Substanz des gesamten Neokortex sowie der acht Unterregionen frontal, parietal, temporal und occipital jeweils der linken und rechten Hemisphäre. Die einzelnen Arbeitsschritte erfolgten an der Computer-Konsole einer Sun-Workstation (Sun Microsystems, Mountain View, Ca., USA) mit Hilfe des Bildbearbeitungsprogramms ANALYZE™ (Biomedical Imaging Resource, Mayo Foundation, Rochester, MN, USA).

Zunächst musste aus den MRT-Datensätzen alles nicht zum Gehirn gehörige Gewebe entfernt werden. Um eine eindeutige Zuordnung der einzelnen Voxel der magnetresonanztomographischen Datensätze zu einer der drei Klassen graue Substanz, weiße Substanz und Liquor zu erhalten, erfolgte eine automatische Segmentierung der Datensätze. Die Segmentierung in unterschiedliche Gewebeklassen ist, bedingt durch Rauschen und Partialvolumeneffekte, bei denen sich mehrere Gewebeklassen in einem Voxel überlagern, schwierig. Weiche Segmentierungsmethoden, die jedem Voxel eine einzelne Wahrscheinlichkeit zuordnen einer der untersuchten Gewebetypen anzugehören, versuchen diese Probleme zu minimieren. Übliche weiche Segmentierungsmethoden erlauben jedoch nicht die Berücksichtigung von Intensitätsinhomogenitäten, einem häufigen Artefakt magnetresonanztomographischer Daten, und führen so zu falschen Ergebnissen. Der in dieser Arbeit zur weichen Segmentierung genutzte adaptive fuzzy C-means-Algorithmus (Pham and Prince 1999) berücksichtigt diese Inhomogenitäten. Durch die weiche Segmentierung erhaltene Wahrscheinlichkeitswerte jedes Voxels, einer der untersuchten Klassen anzugehören, spiegeln seine

Ähnlichkeit mit für die jeweilige Klasse prototypischen Werten, die zu Beginn automatisch anhand des Datensatzes geschätzt werden, wieder. Dieser prototypische Wert wird auch Centroid Wert genannt und berücksichtigt die Inhomogenitäten. Er kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen, wobei ein Wert nahe 1 eine hohe Übereinstimmung mit dem Centroid dieser Klasse entspricht. Nach der weichen Segmentierung erfolgte eine so genannte harte Segmentierung, die jedes Pixel der Klasse mit dem größten Wahrscheinlichkeitsgrad zuordnet. Hieraus resultierte eine eindeutige Zuordnung jedes Voxels des intrakraniellen Volumens in graue, weiße Substanz und Liquor. Durch anschließende Zählung der jeweiligen Voxel und Multiplikation mit seinem Einzelvolumen ließ sich das Volumen des Gehirns und der gesamten grauen Substanz ermitteln.

Um die Volumina der grauen Substanz in den einzelnen Subregionen zu bestimmen, mussten für jeden MRT-Datensatz individuelle Regionenkarten erstellt werden. Zunächst wurde mittels einer Methode nach Bokde (Bokde, Teipel et al. 2002) die Kortexoberfläche in Lappen segmentiert. Ausgangspunkt dieser Zuordnung war eine dreidimensionale geometrische Konstruktion, die sich an bestimmten anatomischen Strukturen orientierte. Dazu wurde zunächst das Hirngewebe sagittal ausgerichtet und von der Falx nach außen gehend der Sulcus parieto-occipitalis, sobald eindeutig sichtbar, markiert (Punkt B) (siehe Abbildung 1). Nach Wechsel der Ansicht in eine konstruierte dreidimensionale laterale Außenansicht des Gehirnes wurde der Sulcus centralis identifiziert. Dazu wurden zunächst die drei anterior-posterior verlaufenden Gyri frontales aufgesucht. Ihre posteriore Begrenzung wurde durch den zu ihnen senkrecht verlaufenden Sulcus centralis gebildet. Entlang dieses Sulcus wurde die Trennungslinie zwischen Frontal- und Parietalhirn bis zur sylvischen Fissur markiert. Da in den meisten Fällen der Sulcus centralis nicht bis zur sylvischen Fissur reichte, wurde die Begrenzungslinie gegebenenfalls senkrecht zur sylvischen Fissur verlängert. Die sylvische Fissur diente gleichzeitig als caudale Begrenzung des Frontalhirnes und wurde als solche eingezeichnet. Um die einzelnen Regionen nach außen abzugrenzen, wurde eine Linie um den Kortex gelegt, die den Frontal-, Parietal-, Temporal- und Occipitallappen umfasste. Hirnstamm und Kleinhirn wurden durch diese Begrenzung ausgeschlossen. Die bereits erstellte caudale Begrenzungslinie des Frontalhirnes wurde entlang der sylvischen Fissur bis zum Anfang des aufsteigenden Endastes der sylvischen Fissur fortgesetzt und dieser Punkt markiert (Punkt A). Der Mittelpunkt einer geraden Linie zwischen Punkt B, der Markierung des Sulcus parietooccipitalis, und Punkt A stellte den Konstruktionspunkt C dar. Das Lot der Geraden durch die Punkte A und B im Punkt C schnitt die caudale Begrenzungslinie des occipital Lappens im Punkt D. Punkt X lag genau in der Mitte der Verbindungsstrecke zwischen Punkt C und H. Ein Teil der Begrenzungslinie zwischen Parietal- und Temporalhirn verläuft entlang der Strecke zwischen Punkt A und X und wurde als solche eingezeichnet. Punkt E wurde durch den Schnitt der caudalen Begrenzungslinie des Temporalhirnes mit der Geraden durch die Punkte B und X definiert. Die Strecke zwischen

Punkt E und B grenzte das Occipitalhirn von Temporal- und Frontalhirn ab. Nach Anwendung dieser Technik auf beide Hemisphären wurden die erhaltenen Regionen Frontal-, Parietal-, Temporal- und Occipitalhirn jeweils mit einer bestimmten Farbe oberflächlich eindeutig markiert und dienten in den weiteren Konstruktionsschritten als Leitstrukturen (siehe Abbildung 2).

Hierzu wurde in die transversale Ansicht der MRT-Datensätze gewechselt. Die einzelnen Schichten wurden von cranial nach caudal bearbeitet.

Abbildung 1: Markierung des sulcus parietooccipitalis nach Bokde et al.

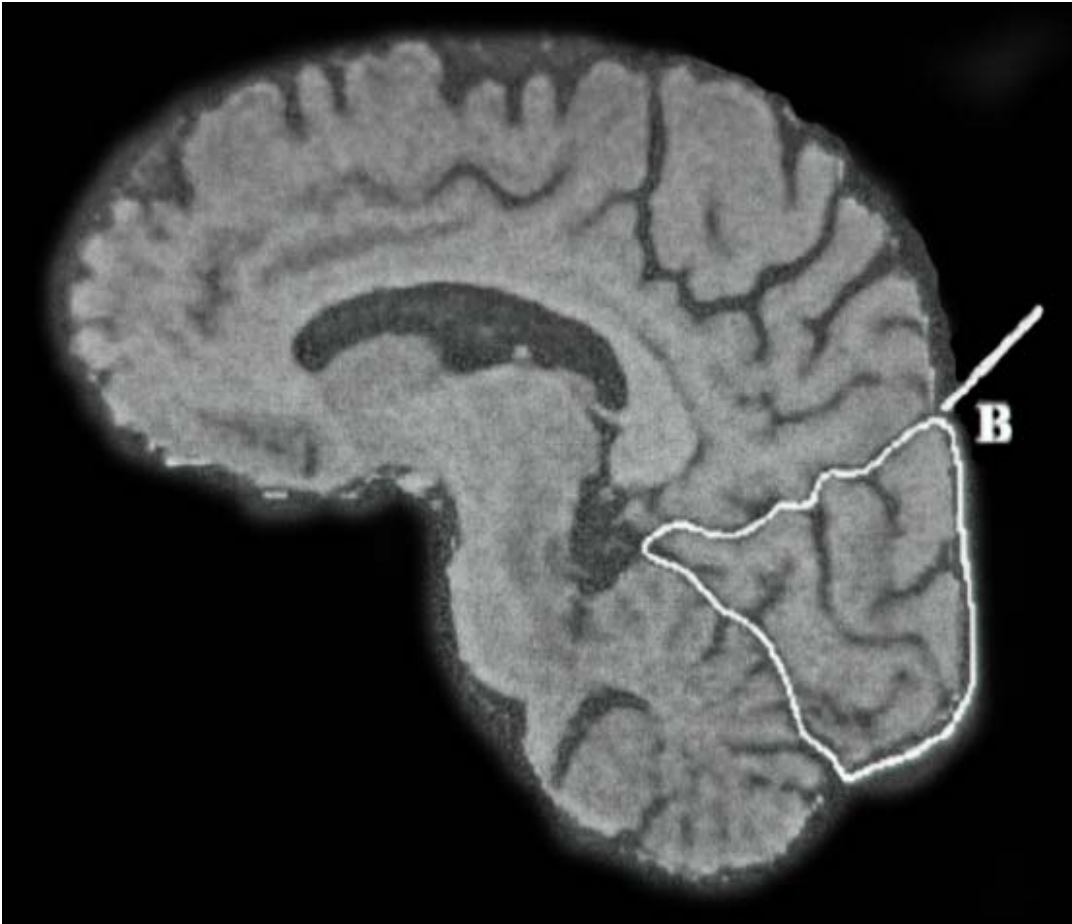
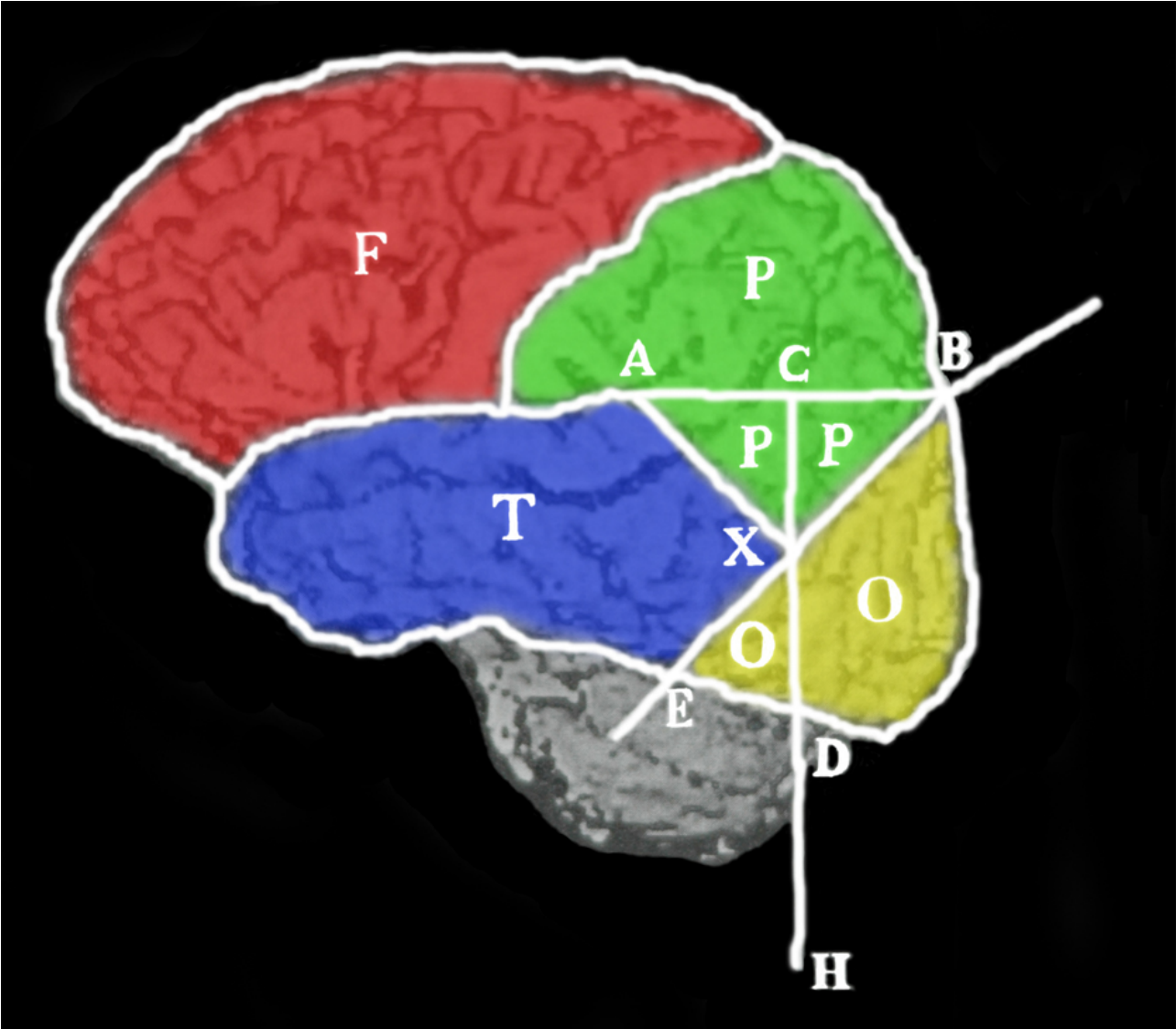


Abbildung 2: Lappenzuordnung nach Bokde et al.



2.3.1.1. Frontallappen Bestimmung (Abbildung 3 und 4)

Der Frontallappen wird durch den Sulcus centralis eindeutig vom Parietallappen getrennt. Man folgt also dem Sulcus centralis bis zu seinem Ende in die Tiefe. Von diesem Punkt (a) fällt man das Lot auf eine Gerade, die durch den Interhemisphärenspalt läuft. Ist der Sulcus centralis nicht eindeutig erkennbar, nutzt man die vorher aufgetragenen Farbmarkierungen als Startpunkt und markiert wieder senkrecht auf den Interhemisphärenspalt, später auf die sylvische Fissur zu. Nach temporal wird der Frontallappen deutlich durch den Sulcus lateralis begrenzt. Die Abgrenzung zum Zentralbereich erfolgte von der sylvischen Fissur über das Vorderhorn des Seitenventrikels (e) zum Interhemisphärenspalt auf Höhe des Corpus callosum (f). Ist das Vorderhorn des Seitenventrikels nicht mehr auszumachen, verbindet man die Endpunkte der sylvischen Fissur beider Seiten durch eine gerade Linie (g). Sobald sich die nasalen Ganglien in Form des Gyrus rectus darstellen, dient dieser als Leitstruktur.

2.3.1.2. Parietallappen Bestimmung (Abbildung 3 und 4)

Zur occipitalen Abgrenzung des Parietallappens dienten die oben beschriebenen Farbmarkierungen. Da von cranial kommend die erste Markierung des Occipitallappens meistens schon sehr breit war und somit abrupt ein großes Stück Occipitallappen erfasste, wurde 2-3 Schichten kranial dieser Schicht mit der Markierung begonnen. So wurde ein harmonischer Übergang zwischen Parietal- und Occipitallappen gewährleistet. Dazu zeichnete man eine dem Interhemisphärenspalt parallel verlaufende Gerade von dorsal bis zur parietofrontalen Grenzlinie. Dabei wurde der Abstand dieser Geraden zum Interhemisphärenspalt so gewählt, dass ein gleichmäßiges Anwachsen dieses Abstandes über 2-3 Schichten nach caudal bis zum Erreichen der ersten Farbmarkierung der parietooccipitalen Grenze gewährleistet war. Von der Farbmarkierung wurde nun zunächst die Begrenzungslinie bis zur Mitte der parietofrontalen Grenze zwischen Boden des Sulcus centralis und Schnittpunkt mit dem Interhemisphärenspalt geführt. Sobald die Seitenventrikel erschienen, wurde diese Linie über das Hinterhorn des Seitenventrikels (b) zur parietofrontalen Grenze geführt. In den caudalen Schichten wurde der Parietallappen meist durch das Erscheinen des Temporallappens in zwei Bereiche geteilt. Sobald die kortikal aufgetragenen Farbmarkierungen diese Aufteilung signalisierten, wurde die occipitale Grenze von der Farbmarkierung zum Hinterhorn gelegt, nach frontal wurde dem Sulcus lateralis gefolgt.

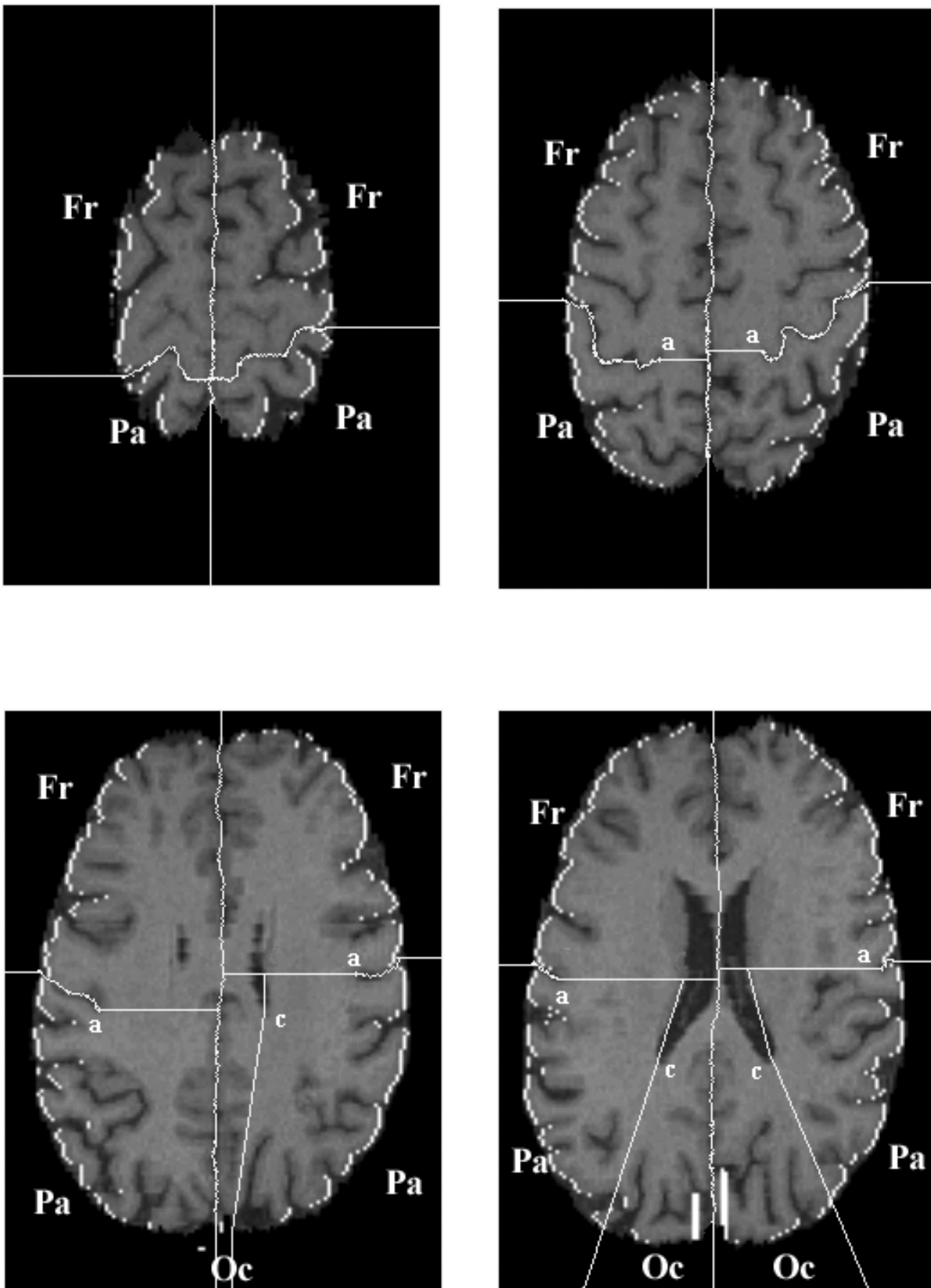
2.3.1.3. Occipitallappen Bestimmung (Abbildung 3 und 4)

Bis zum Erscheinen des Seitenventrikels folgt man der oben geschilderten Methode. Danach erfolgte eine Abgrenzung zum Zentralbereich durch eine Linie vom Hinterhorn (c) zum Interhemisphärenspalt auf Höhe des Corpus callosum (b). Wenn die beiden vom Hinterhorn zum Corpus callosum und zum Kortex ausgehenden Begrenzungslinien einen Winkel (bei c) von mehr als 180° bildeten, wurde die Grenze direkt von der Farbmarkierung in die Tiefe des Interhemisphärenspaltes zum Corpus callosum (b) gezogen. War das Corpus callosum nicht mehr abgebildet, führte man die Linie bis zu dem aus der vorangegangenen geometrischen Konstruktion erscheinenden Farbbalken (d).

2.3.1.4. Temporallappen Bestimmung (Abbildung 4 und 5)

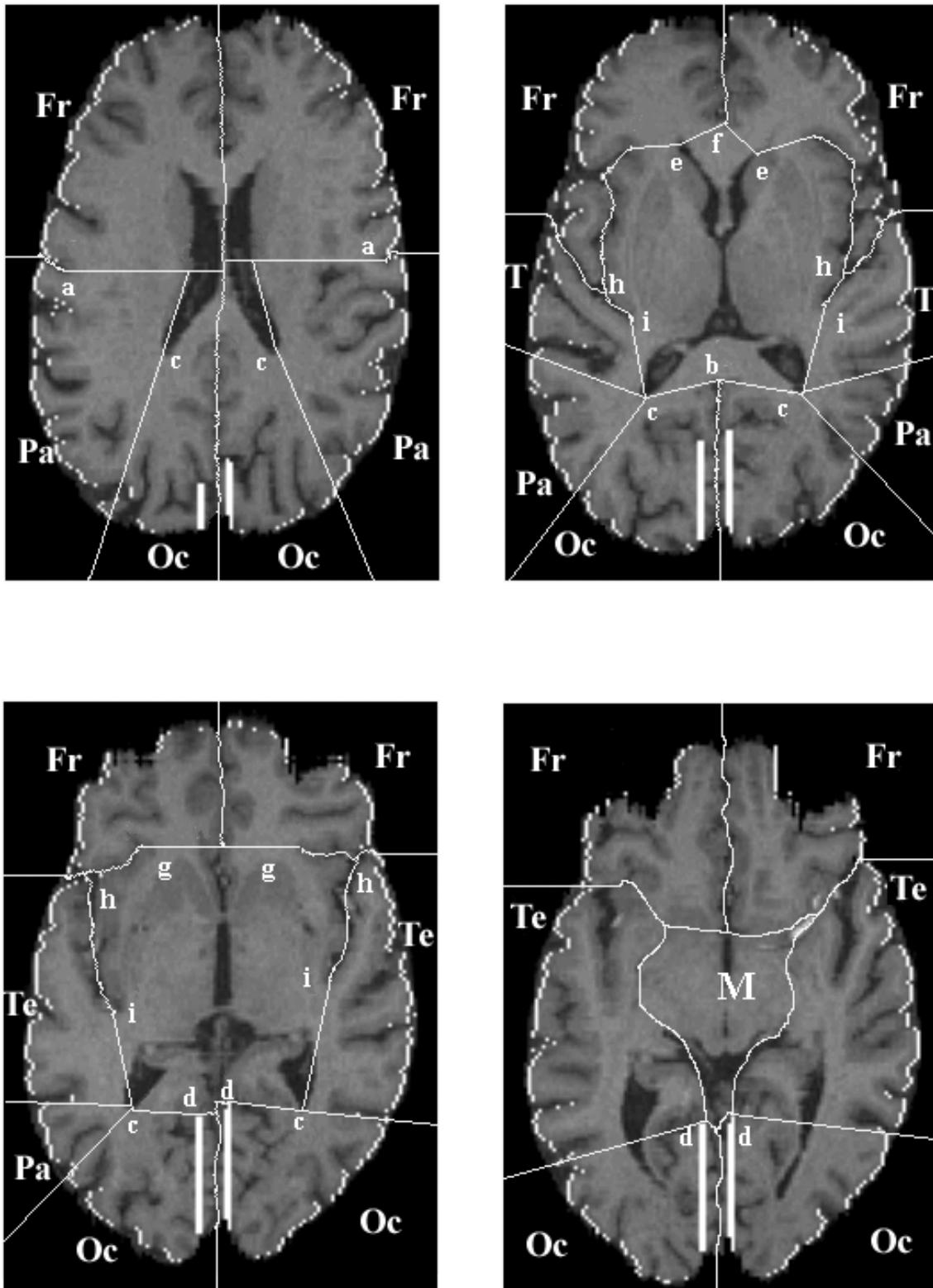
Durch die vorangegangenen Schritte war der Temporallappen bereits gut von den übrigen Lappen abgegrenzt. Lediglich die Begrenzung zur Zentral-Region (Z) musste noch bestimmt werden. Dazu fing man von cranial kommend mit der Segmentierung an der ersten Schicht an, auf der der Temporallappen erschien. Durch eine Linie entlang der Sylvischen Fissur, beginnend am posteriorsten Ende der Begrenzung des Frontallappens in der Sylvischen Fissur (h), die bis zum posteriorsten Punkt der Sylvischen Fissur im Temporallappen (i) reichte und anschließend von dort gerade auf das posteriore Ende des Seitenventrikels zulief (c), erfolgte zunächst diese Abgrenzung. Sobald der Frontallappen durch die paraterminalen Gyri begrenzt wurde, diente das Mittelhirn (M) als Leitstruktur sowie die mediale Grenze des Temporallappens, der nach medial durch Liquor begrenzt ist. Sobald der Frontallappen durch Liquor vom Rest der Kortex abgegrenzt war, wurde die Zentral-Region (Z) medial entlang der frontalen und temporalen Liquor-Grenze bis zur medialen Begrenzung des Occipitallappens abgegrenzt. Dabei wurde der parhippocampale Gyrus (p) der Zentral-Region zugeschlagen, um den Hippocampus nicht dem Temporallappen zuzuordnen. In den caudalsten Schichten wurde zur Abgrenzung der Zentral-Region (Z) einfach der nun deutlich sichtbaren medialen Grenze des Temporallappens gefolgt.

Abbildung 3: Vermessung der grauen Substanz Teil 1



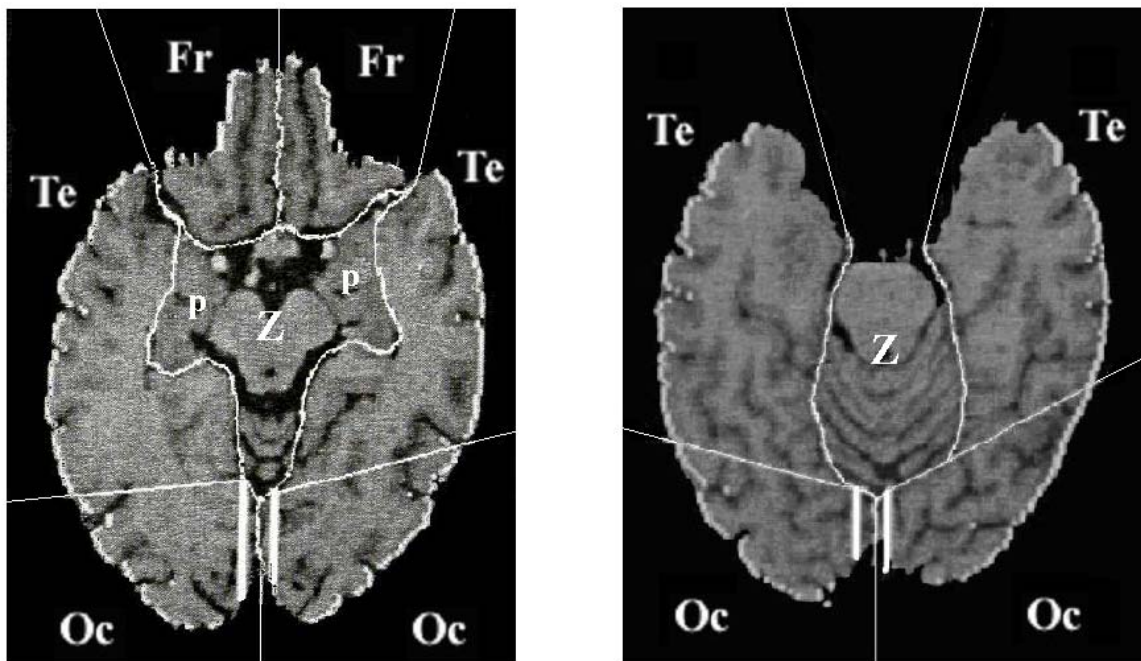
Fr: Frontallappen, Pa: Parietallappen, Oc: Occipitallappen

Abbildung 4: Vermessung der grauen Substanz Teil 2



Fr: Frontallappen, Pa: Parietallappen, Oc: Occipitallappen, Te: Temporallappen

Abbildung 5: Vermessung der grauen Substanz Teil 3



Fr: Frontallappen, Pa: Parietallappen, Oc: Occipitallappen, Te: Temporallappen,
Z: Zentral-Region, p: Gyrus parahippocampalis

2.3.1.5. Lappenvolumenbestimmung

Durch die beschriebenen Schritte ist das Gehirn in acht Abschnitte eingeteilt. Diesen Bereichen wird im nächsten Schritt jeweils ein Farbcode zugeordnet. Anhand des Farbcodes ist also eine eindeutige Zuordnung zu den Bereichen Frontal-, Parietal-, Temporal- und Occipitallappen jeder Hemisphäre möglich.

Überlagert man jetzt jede einzelne Schicht dieser farbkodierten Regionenkarten mit der entsprechenden Schicht der vorher erstellten in Liquor, graue und weiße Substanz segmentierten Datensätze erhält man einen neuen Datensatz. In diesem Datensatz lässt sich jedes Voxel anhand seines Intensitätswertes genau seinem Gewebetyp und seiner Lokalisation zuordnen. Zählt man die Voxel einer bestimmten Intensität und multipliziert sie anschließend mit ihrer entsprechenden Abmessung in mm^3 so erhält man das genaue Volumen eines Gewebetypes in den jeweiligen Lappen. Zur Bestimmung der Intra- und Inter-Untersucher-Realibilität der Methodik vermaß ein Untersucher die einzelnen Volumina in zehn zufällig ausgesuchten Datensätzen jeweils zweimal in längerem zeitlichen Abstand und ohne Kenntnis welche Datensätze ihm zum zweiten Mal vorgelegt wurden. Des Weiteren wendeten zwei Untersucher die Methodik auf zehn Datensätze zufällig ausgewählter Probanden unabhängig voneinander an.

2.3.2. Corpus callosum Vermessung (Abbildung 6)

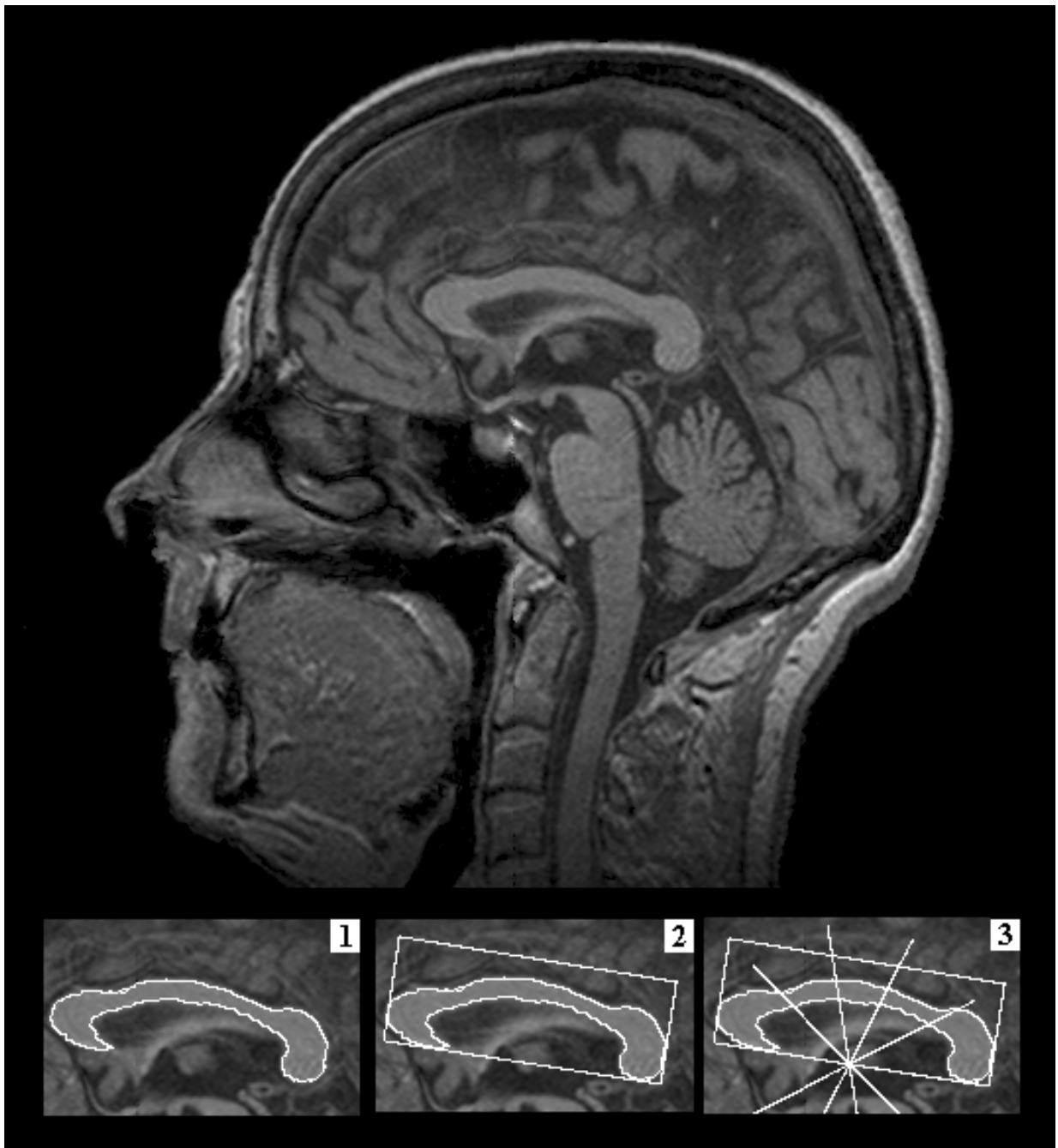
Das Corpus callosum wurde nach der Methode von Hampel et al. vermessen (Hampel, Teipel et al. 1998).

Um die Gesamtfläche und fünf Teilflächen des Corpus callosum zu bestimmen, ermittelte dazu zunächst ein Untersucher, der die einzelnen Diagnosen der Probanden nicht kannte, diejenige Schicht der sagittalen MRT-Schnittbilder, die am Besten der midsagittalen Schicht entsprach. Zur Bestimmung dieser Schicht wurden folgende Kriterien angewendet: Zunächst wurde bestimmt, ob die erhaltenen sagittalen MRT-Schnittbilder optimal sagittal ausgerichtet waren. Leichte Abweichungen von der sagittalen Ebene durch eine nicht optimale Lagerung des Kopfes im Aufnahmefeld bei Erstellung der MRT-Datensätze wurden manuell mittels der Analyse Software durch neue sagittale Ausrichtung korrigiert. Die Bilder wurden dazu soweit gedreht, dass sich im neuerstellten midsagittalen Schnittbild der Interhemisphärenspalt parallel zur sagittalen Schnittführung abbildet. Zur Bestimmung der Flächen des Corpus callosum wurden diese midsagittalen Schnittbilder herangezogen.

Zunächst wurde mit einer semiautomatischen Funktion der Analyse Software die äußere Begrenzung der Corpus callosum Fläche bestimmt. Dazu musste zunächst ein beliebiger Punkt innerhalb dieser Fläche ausgewählt werden. Nach anschließender manueller Eingabe zweier Schwellenwerte für die maximale und minimale Pixelintensität erfasste die Software dann automatisch alle benachbarten Pixel innerhalb des vorgegeben Intensitätsbereiches und ermittelte so automatisch die äußeren Grenzen der Corpus callosum Fläche. Führte dies nicht zu einer optimalen Erfassung der Strukturgrenzen musste, die Begrenzung manuell korrigiert werden. Die so erhaltene Fläche wurde zur Bestimmung der Corpus callosum Gesamtfläche genutzt (Abbildung 6.1). Im nächsten Schritt wurde ein Rechteck so an dieser Fläche ausgerichtet, dass die Vorder- und Hinterseiten des Rechtecks jeweils die vordere und hintere Begrenzung des Corpus callosum berührten und die Unterseite tangential zur caudalen Begrenzung von Vorder- und Hinterhorn des Corpus callosum verlief. Die Oberseite wurde so gewählt, dass sie außerhalb des Corpus callosum lag (Abbildung 6.2). Anschließend wurde das Zentrum eines fünfstrahligen Sternes mit konstantem Strahlenwinkel mittig auf der Unterseite des Rechtecks platziert. Die so erhaltenen Unterflächen des Corpus callosum stellten die Flächen der fünf Subregionen C1, C2, C3, C4 und C5 von apikal nach rostral dar (Abbildung 6.3). Eine automatische Zählung der Pixel in diesen Flächen und anschließende Multiplikation mit der Pixelgröße lieferten die Flächengröße dieser Regionen in mm². Zur Bestimmung der Intra- und Inter-Untersucher-Realibilität der Methodik vermaß ein Untersucher die einzelnen Flächen in zehn zufällig ausgesuchten Datensätzen jeweils zweimal in längerem zeitlichen Abstand und ohne Kenntnis, welche Datensätze ihm zum zweiten Mal

vorgelegt wurden. Des Weiteren wendeten zwei Untersucher die Methodik auf zehn Datensätze zufällig ausgewählter Probanden unabhängig voneinander an.

Abbildung 6: Methodik der Vermessung des Corpus callosum.



2.4. Statistische Methoden

Die statistischen Berechnungen wurden mit dem „Statistical Package for the Social Sciences“ Release 10.0 (SPSS Inc., Chicago, Il. USA) ausgeführt.

In den drei Untergruppen Alzheimer Demenz-, vaskuläre Demenz- und Kontrollgruppe wurden Unterschiede in der Altersverteilung mit Hilfe des Student's-t-Test und Unterschiede in der Geschlechtsverteilung sowie der Verteilung der Diagnosegruppen auf die beiden Untersuchungszentren mit dem Chi-Quadrat-Test überprüft. Der Fehler erster Art wurde auf ein Niveau von $p > 0,2$ festgelegt, ab dem die Hypothese einer Gleichverteilung nicht abgelehnt wird, um den Fehler zweiter Art kontrollieren zu können.

Signifikante Unterschiede in der Fläche des gesamten Corpus callosum, seiner Subregionen und dem Volumen der gesamten grauen Substanz sowie ihrer Subregionen zwischen den Diagnosegruppen wurden durch zwei einfaktorielle Varianzanalysen (ANOVAs) mit der Diagnosegruppe als Faktor und den jeweiligen Flächen beziehungsweise den jeweiligen Volumina als abhängige Variable geprüft. Mittels Scheffé Test wurden anschließend vorhandene regionale Flächen- beziehungsweise Volumenunterschiede beurteilt. Die Korrelationen der Corpus-callosum-Subregionen mit den Subregionen der grauen Substanz wurden über Pearson's-Produkt-Moment-Korrelation bestimmt. Die partielle Korrelation wurde angewendet, um diese Korrelationen für Alters- und MMST-Effekte zu bereinigen. Die Korrelation zwischen den Volumina der grauen Substanz mit dem Alter und dem MMST-Wert wurde durch Pearson's-Produkt-Moment-Korrelation überprüft.

Intra- und Inter-Untersucher-Reliabilität der Vermessungen wurden unter Verwendung doppelt vermessener Datensätze mit dem Intra-Klassen-Korrelationskoeffizienten bestimmt, der sich von einer einfaktoriellen Varianzanalyse mit wiederholten Messungen ableitet (Bartko and Carpenter 1976). Dieser Koeffizient kann Werte zwischen -1 und 1 annehmen. Ein Wert von 1 bedeutet dabei eine völlige Übereinstimmung der beiden verglichenen Datensätze, wohingegen ein Wert von 0 eine rein zufällige Übereinstimmung aufzeigt.

Bei einem Fehlerniveau von $p < 0,05$ für den Fehler erster Art bei zweiseitiger Testung wurde statistische Signifikanz angenommen.

3. Ergebnisse

3.1. Gruppenparameter

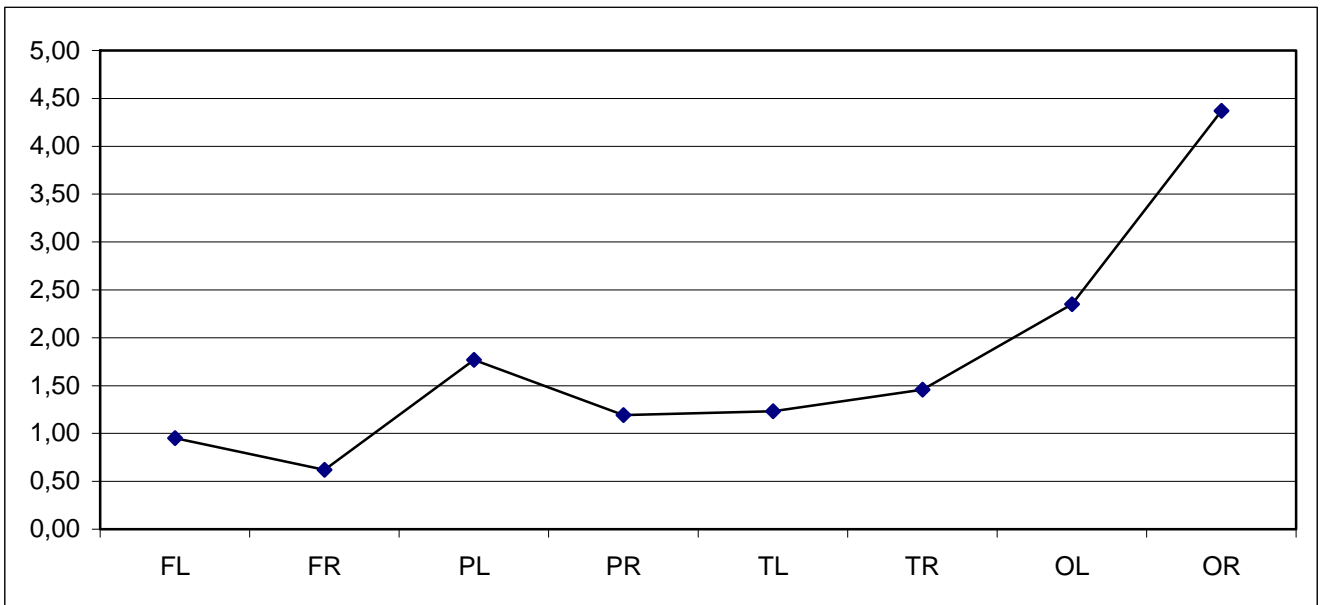
Zwar zeigte sich im Vergleich der beiden Zentren ein signifikanter Unterschied bezüglich der Geschlechts- und Diagnoseverteilung mit relativ weniger Männern ($p < 0,01$) und relativ mehr Patienten mit vaskulärer Demenz ($p < 0,01$) in der Amsterdamgruppe, bei der Zusammenfassung beider Zentren war jedoch die Geschlechtsverteilung ($p > 0,3$) gleich. Bezüglich der Altersverteilung bei der Zusammenfassung beider Zentren zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Diagnosegruppen im Vergleich zu der Kontrollgruppe (jeweils $p < 0,1$). Die beiden Patientengruppen zeigten untereinander keinen Unterschied bezüglich ihrer Altersverteilung ($p > 0,3$).

3.2. Reliabilität der Messmethode der Grauen Substanz

3.2.1. Intraraterreliabilität

Die Intra-Klassen-Korrelationskoeffizienten für die zweimalige Bestimmung des Volumens der grauen Substanz in den einzelnen Lappen jeder Hemisphäre durch denselben Untersucher lagen in einem Bereich zwischen 0,961 und 0,996. Dabei konnten im Occipitallappen die größten Messwertschwankungen, im Frontallappen die kleinsten Messwertschwankungen beobachtet werden. Die Varianz, die durch unterschiedliche Messzeitpunkte bedingt ist, kann also im Vergleich zur Inter-Subjekt-Varianz vernachlässigt werden. Der relative Fehler ist definiert als Absolutbetrag des verdoppelten Quotienten aus der Differenz der jeweiligen zwei Messungen und ihrer Summe. Er lag im Mittel bei 1,7% in einem Intervall zwischen 0,6% und 4,4% (siehe Abbildung 7).

Abbildung 7: Intrarater-Messfehlerverteilung der Messmethode der grauen Substanz



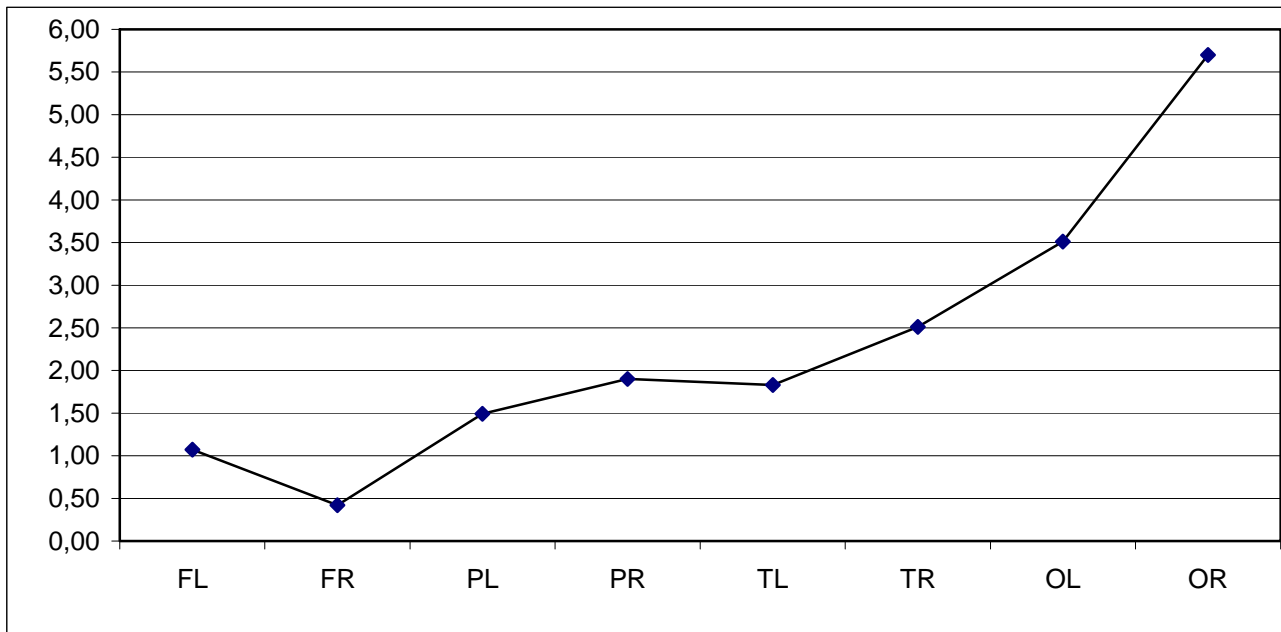
Mittelwerte der relativen Fehler der Messwerte der Intrarater-Untersuchungen für die Volumina der vier Lappen jeder Hemisphäre in Prozent.

FL: Frontallappen links; FR: Frontallappen rechts; PL: Parietallappen links;
PR: Parietallappen rechts; TL: Temporallappen links; TR Temporallappen rechts;
OL: Occipitallappen links; OR Occipitallappen rechts

3.2.2. Interraterreliabilität

Bei der Bestimmung des Intra-Klassen-Korrelationskoeffizienten der Volumina der grauen Substanz durch zwei unabhängige Untersucher lagen die Werte zwischen 0,936 für den linken Occipitallappen und 0,999 für den rechten Frontallappen. Die durch unterschiedliche Untersucher bedingte Varianz kann also im Vergleich zur Inter-Subjekt-Varianz vernachlässigt werden. Der relative Fehler lag im Mittel bei 2,3% in einem Intervall zwischen 0,4% und 5,7% (siehe Abbildung 8).

Abbildung 8: Interrater-Messfehlerverteilung der Messmethode der grauen Substanz



Mittelwerte der relativen Fehler der Messwerte der Interrater-Untersuchungen für die Volumina der vier Lappen jeder Hemisphäre in Prozent.

FL: Frontallappen links; FR: Frontallappen rechts; PL: Parietallappen links;
PR: Parietallappen rechts; TL: Temporallappen links; TR Temporallappen rechts;
OL: Occipitallappen links; OR Occipitallappen rechts

3.3. Atrophie der grauen Substanz

Das Volumen der grauen Substanz war in der Alzheimer-Gruppe in allen Lappen signifikant kleiner als in der Kontrollgruppe. Nachdem die jeweiligen Lappenvolumina auf das jeweilige intracranielle Volumen normalisiert worden waren, zeigte sich weiterhin eine signifikante Verkleinerung des Parietal- ($p=0,022$), des Temporal- ($p<0,001$) und des Occipitallappens ($p<0,001$).

Bei der vaskulären Demenz-Gruppe ergab sich, verglichen zur Kontrollgruppe, nach Normalisierung ein Volumenverlust im Temporal- ($p=0,006$) und Occipitallappen ($p<0,001$). (siehe Tabelle 2 und 3). Abbildung 9 zeigt die absoluten Volumenwerte im Vergleich der drei Gruppen.

Tabelle 2: Absolute Volumina des Gesamthirns und der grauen Substanz der einzelnen Lappen

Region	Kontrollen	AD	VD	% Reduktion AD vs Kontrollen	% Reduktion VD vs Kontrollen	% Reduktion AD vs VD
Gesamthirn (cm ³)	1174 (±143)	1010 (±126)	1105,3 (±113,0)	-14 **	-6	-9
Frontal (cm ³)	169,9 (±24,1)	148,3 (±28,2)	155,9 (±28,5)	-13 *	-8	-5
Parietal (cm ³)	76,5 (±12,2)	64,3 (±13,8)	71,2 (±13,0)	-16 **	-7	-6
Temporal (cm ³)	89,1 (±9,1)	68,3 (±12,5)	78,6 (±15,4)	-23 **	-12	-4
Occipital (cm ³)	69,6 (±14,1)	51,7 (±10,4)	51,8 (±8,7)	-26 **	-26 ***	0

Mittelwerte (±SD) des absoluten Gesamthirnvolumens und der absoluten Lappen Volumina. Prozentuale Veränderung (R) der Volumen (V) zwischen AD-Patienten und Kontrollen, VD-Patienten und Kontrollen (R)=[V(Patienten)-V(Kontrollen)]/V(Kontrollen) sowie zwischen AD- und VD-Patienten (R)=[V(AD)-V(VD)]/V(VD)

* signifikanter Unterschied zwischen AD-Patienten und Kontrollen (p≤0.05)

** signifikanter Unterschied zwischen AD-Patienten und Kontrollen (p≤0.01)

*** signifikanter Unterschied zwischen VD-Patienten und Kontrollen (p≤0.01)

Tabelle 3: Normalisierte Volumina des Gesamthirns und der grauen Substanz der einzelnen Lappen

Region	Kontrollen	AD	VD	% Reduktion AD vs Kontrollen	% Reduktion VD vs Kontrollen
Gesamthirn	0,841 (±0,077)	0,761 (±0,042)	0,779 (±0,027)	-10**	-7
Frontal	0,122 (±0,018)	0,112 (±0,019)	0,110 (±0,016)	-8	-10
Parietal	0,055 (±0,010)	0,048 (±0,008)	0,050 (±0,008)	-12*	-9
Temporal	0,065 (±0,012)	0,051 (±0,008)	0,055 (±0,008)	-20**	-14***
Occipital	0,050 (±0,010)	0,039 (±0,007)	0,037 (±0,007)	-22**	-26***

Mittelwerte (±SD) der auf das intracranielle Volumen (ICR) normalisierten Werte des Gesamthirnvolumens und der Lappen Volumen.

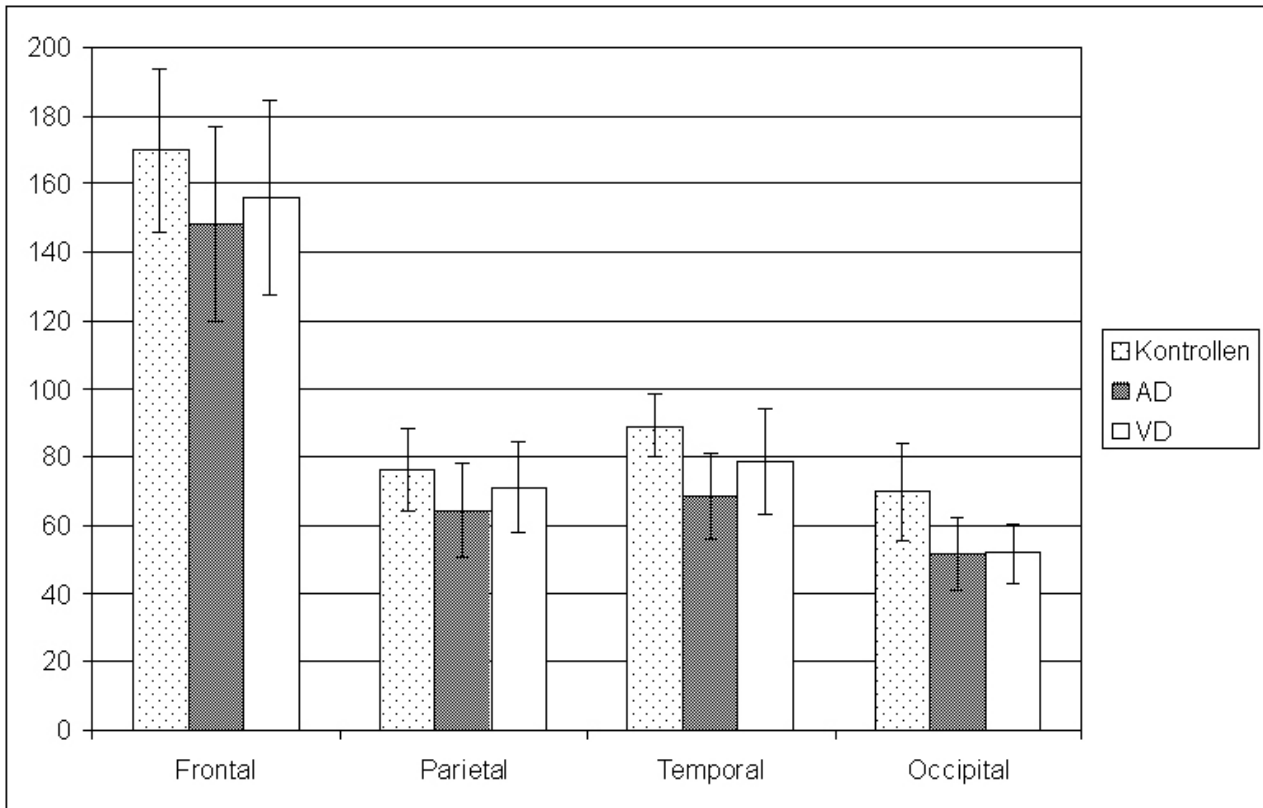
Prozentuale Veränderung (R) der Volumen (V) zwischen AD-Patienten und Kontrollen, sowie zwischen VD-Patienten und Kontrollen (R)=[V(Patienten)-V(Kontrollen)]/V(Kontrollen)

* signifikanter Unterschied zwischen AD-Patienten und Kontrollen (p≤0.05)

** signifikanter Unterschied zwischen AD-Patienten und Kontrollen (p≤0.01)

*** signifikanter Unterschied zwischen VD-Patienten und Kontrollen (p≤0.01)

Abbildung 9: Regionale Verteilung der Atrophie der grauen Substanz.



Mittlere Volumina der regionalen grauen Substanz bei gesunden Kontrollpersonen, und Patienten mit AD und VD. Die Fehlerbalken zeigen +1 bis -1 Standardabweichungen vom Mittelwert.

3.4. Reliabilität der Messmethode des Corpus callosum

Zur Vermessung des Corpus callosum wurde die Methode nach Hampel et al. (Hampel, Teipel et al. 1998) angewendet. Diese Methode zeichnet sich durch ihre hohe Inter- und Intraraterreliabilität aus. Dabei lag der Intra-Klassen-Korrelationskoeffizient für die Bestimmung der Flächen durch zwei unabhängige Untersucher zwischen 0,95 und 0,98, bei wiederholter Messung durch den selben Untersucher zwischen 0,75 und 0,98. Der relative Fehler über alle Untersuchungen und alle Regionen lag bei dieser Methodik bei 4,1% in einem Intervall zwischen 0% und 10%. Eine gesonderte Untersuchung der Reliabilität dieser Methode erfolgte im Rahmen dieser Arbeit nicht.

3.5. Atrophie des Corpus callosum

Es zeigte sich ein signifikanter Größenunterschied der Fläche des gesamten Corpus callosum zwischen den AD-Patienten und der Kontrollgruppe ($p < 0,004$). Der Vergleich zwischen den Patienten mit vaskulärer Demenz und der Kontrollgruppe deckte keine signifikante Atrophie auf. In der ANOVA zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Verteilung der Flächen der Corpus callosum Subregionen in Bezug auf die Diagnose ($p < 0,001$). Um dieses unterschiedliche regionale Verteilungsmuster abzuklären, wurden die einzelnen Subregionen separat miteinander verglichen. Beim Vergleich der AD-Patienten mit den Kontrollpersonen zeigte sich signifikante Atrophie in den Regionen C1 ($p = 0,003$), C2 ($p = 0,011$) und C5 ($p = 0,04$). Nach Normalisierung auf das intracranielle Volumen stellte sich die Atrophie in diesen Regionen weiter als signifikant heraus. Beim Vergleich der VD-Patienten mit der Kontrollgruppe stellte sich eine signifikante Flächenverringering in der am weitesten rostral gelegenen Region C1 dar ($p = 0,025$), auch nach Normalisierung auf das intracranielle Volumen ließ sich dieses Ergebnis aufrechterhalten ($p = 0,06$). (siehe Tabelle 4)

Tabelle 4: Absolute Flächen des Corpus callosum

Gebiet	Kontrollen	AD	VD	% Reduktion AD vs Kontrollen	% Reduktion VD vs Kontrollen	% Reduktion AD vs VD
TCA	451,86	376,88	402,90	-17 **	-11	-6
(mm ²)	(±85,68)	(±70,69)	(±83,61)			
C1	133,63	107,29	110,79	-20 **	-17****	-3
(mm ²)	(±26,66)	(±26,91)	(±27,73)			
C2	60,43	46,84	51,75	-22 *	-14	-9
(mm ²)	(±17,84)	(±12,70)	(±18,14)			
C3	50,96	45,40	50,81	-11	0	-11
(mm ²)	(±14,71)	(±10,99)	(±13,39)			
C4	45,85	42,31	46,09	-8	1	-8
(mm ²)	(±15,82)	(±14,94)	(±15,49)			
C5	142,67	118,30	124,66	-17 **	-13	-5
(mm ²)	(±29,38)	(±22,78)	(±25,94)			

Mittelwerte (±SD) der absoluten Fläche des gesamten Corpus callosum (TCA) und seiner Subregionen (C1-C5).

Prozentuale Veränderung (R) der Flächen (F) zwischen AD-Patienten und Kontrollen, sowie zwischen VD-Patienten und Kontrollen (R)=[F(Patienten)-F(Kontrollen)]/F(Kontrollen)

* signifikanter Unterschied zwischen AD-Patienten und Kontrollen (p≤0.05)

** signifikanter Unterschied zwischen AD-Patienten und Kontrollen (p≤0.01)

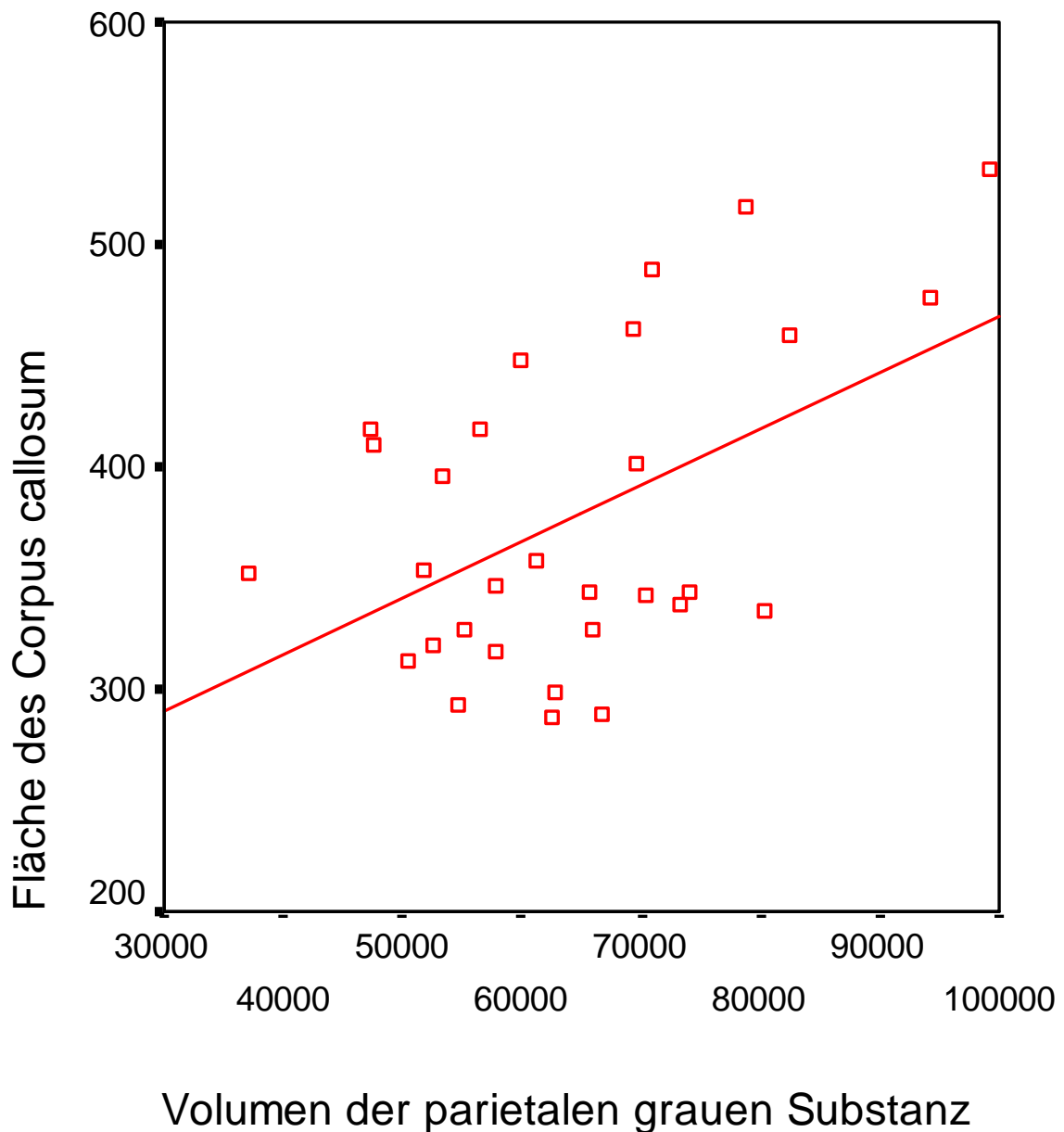
*** signifikanter Unterschied zwischen VD-Patienten und Kontrollen (p≤0.01)

3.6. Graue Substanz und Corpus callosum

Innerhalb der Gruppe der AD-Patienten korrelierte die Gesamtfläche des Corpus callosum mit dem Volumen des Parietallappens (r=0,496; p<0,01) (siehe Abbildung 10) und des Temporallappens (r=0,405; p<0,05) (siehe Abbildung 11). Nach Kontrolle der Effekte durch Alter und MMST-Werte ergab sich für den Parietallappen ein Korrelationskoeffizient von r=0,487 (p=0,009) und für den Temporallappen von r=0,396 (p=0,037). Die Fläche der Corpus callosum Subregion C1 korrelierte signifikant mit den Volumina des Parietallappens (r=0.490, p<0.01, nach Kontrolle r=0.525, p=0.004) und des Temporallappens (r=0.395, p<0.05, nach Kontrolle r=0.414, p=0.028). Es zeigte

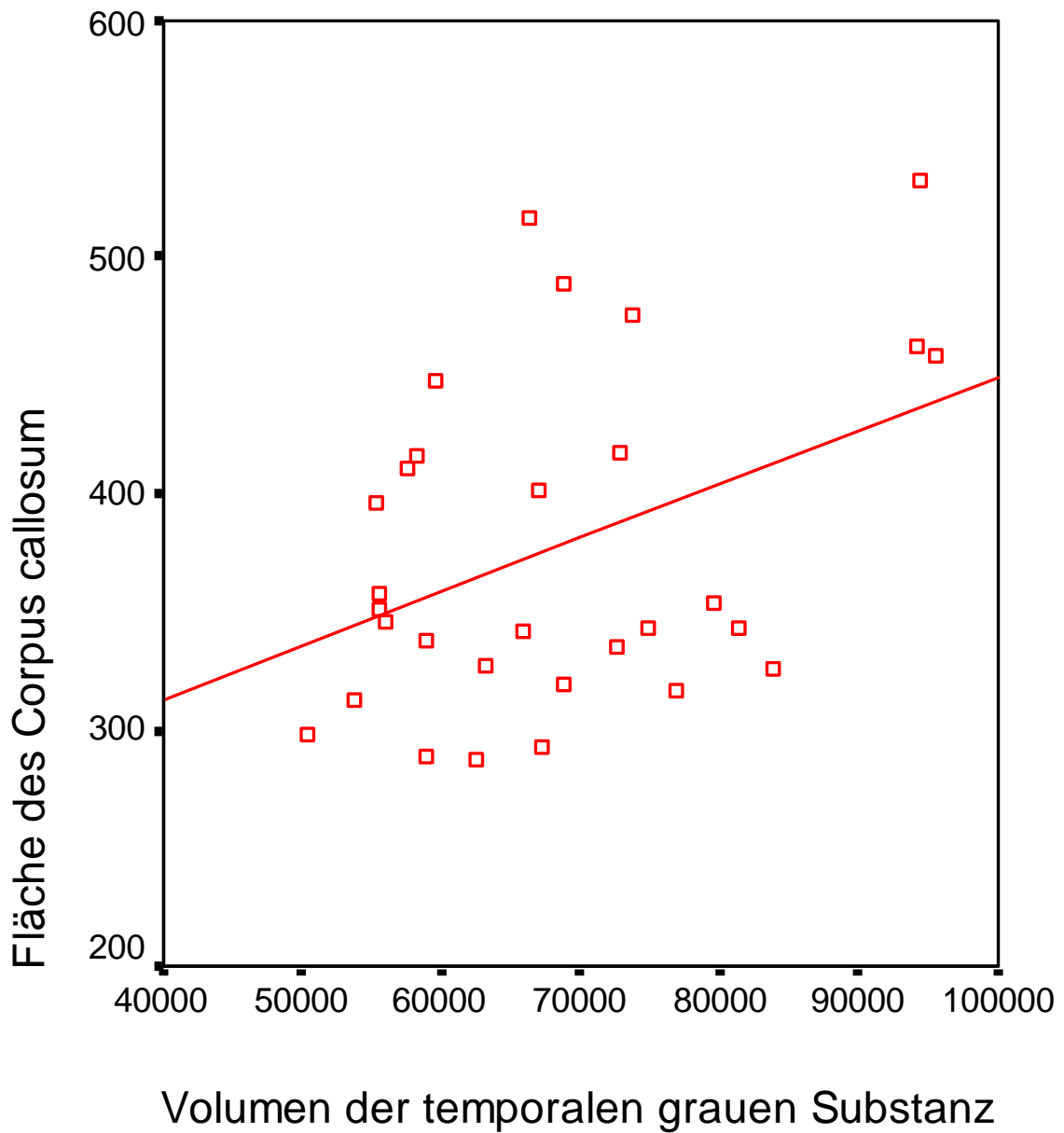
sich eine Korrelation zwischen der Fläche des Spleniums (C5) und dem Volumen des Parietallappens ($r=0.424$, $p<0.05$, nach Kontrolle $r=0.405$, $p=0.032$). Weder in der Gruppe der VD-Patienten noch bei den Kontrollpersonen stellten sich Korrelationen zwischen den Volumina der grauen Substanz und Corpus callosum Fläche dar.

Abbildung 10: Korrelation der Corpus callosum Fläche mit dem Volumen der parietalen grauen Substanz bei AD



Mittelwerte der absoluten Fläche des gesamten Corpus callosum in mm²
Mittelwert des Volumens der parietalen grauen Substanz in mm³

Abbildung 11: Korrelation der Corpus callosum Fläche mit dem Volumen der temporalen grauen Substanz bei AD

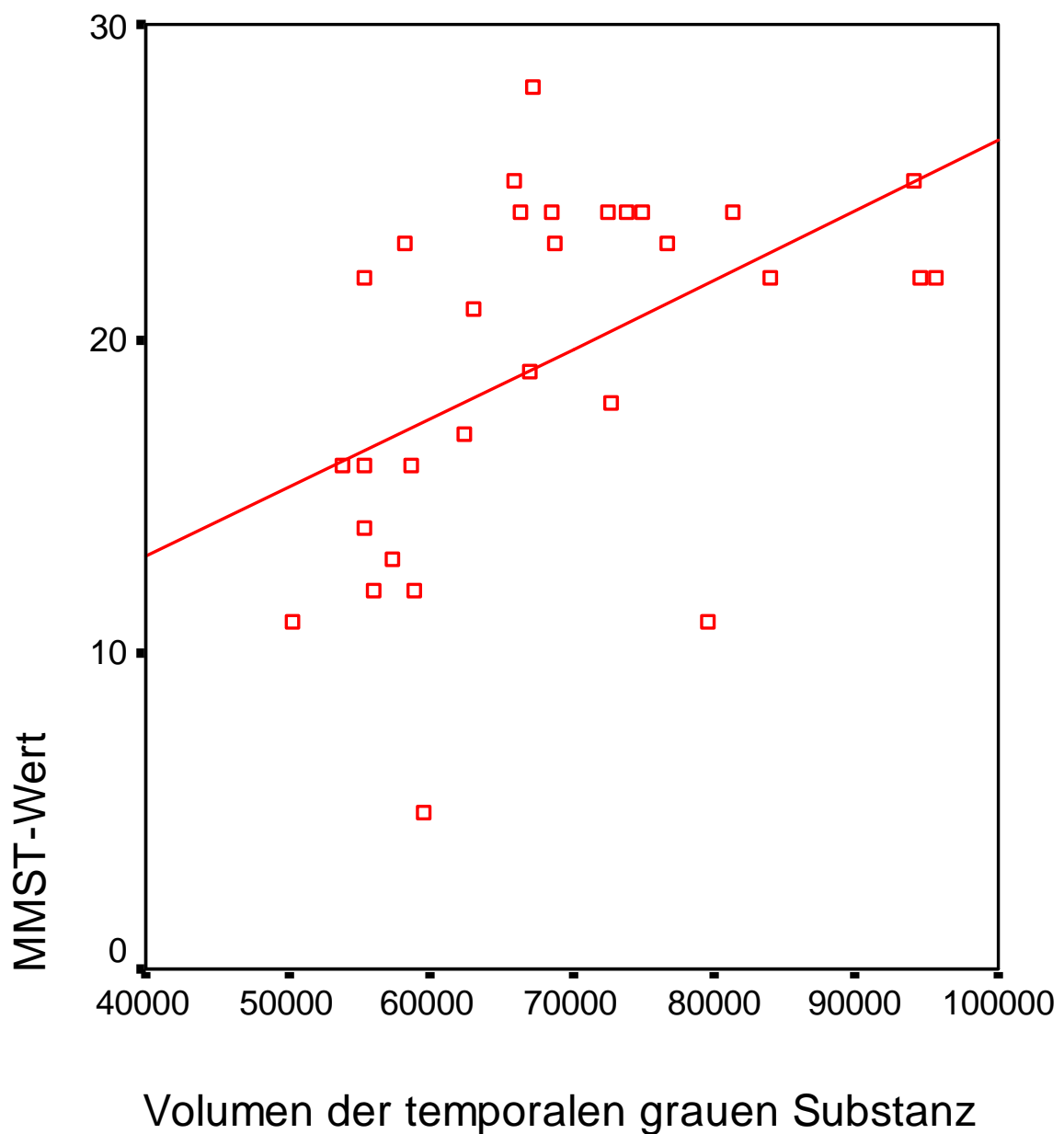


Mittelwerte der absoluten Fläche des gesamten Corpus callosum in mm²
Mittelwert des Volumens der temporalen grauen Substanz in mm³

3.7 Graue Substanz und MMST-Wert

Bei den AD-Patienten korrelierte der MMST-Wert signifikant mit dem Volumen des Temporallappens ($r=0.492$, $p<0.01$). Für die beiden anderen Gruppen zeigten sich keine signifikanten Korrelationen der Lappenvolumina der grauen Substanz mit dem MMST-Wert (siehe Abbildung 12).

Abbildung 12: Korrelation von MMST-Wert und Volumen der temporalen grauen Substanz bei AD

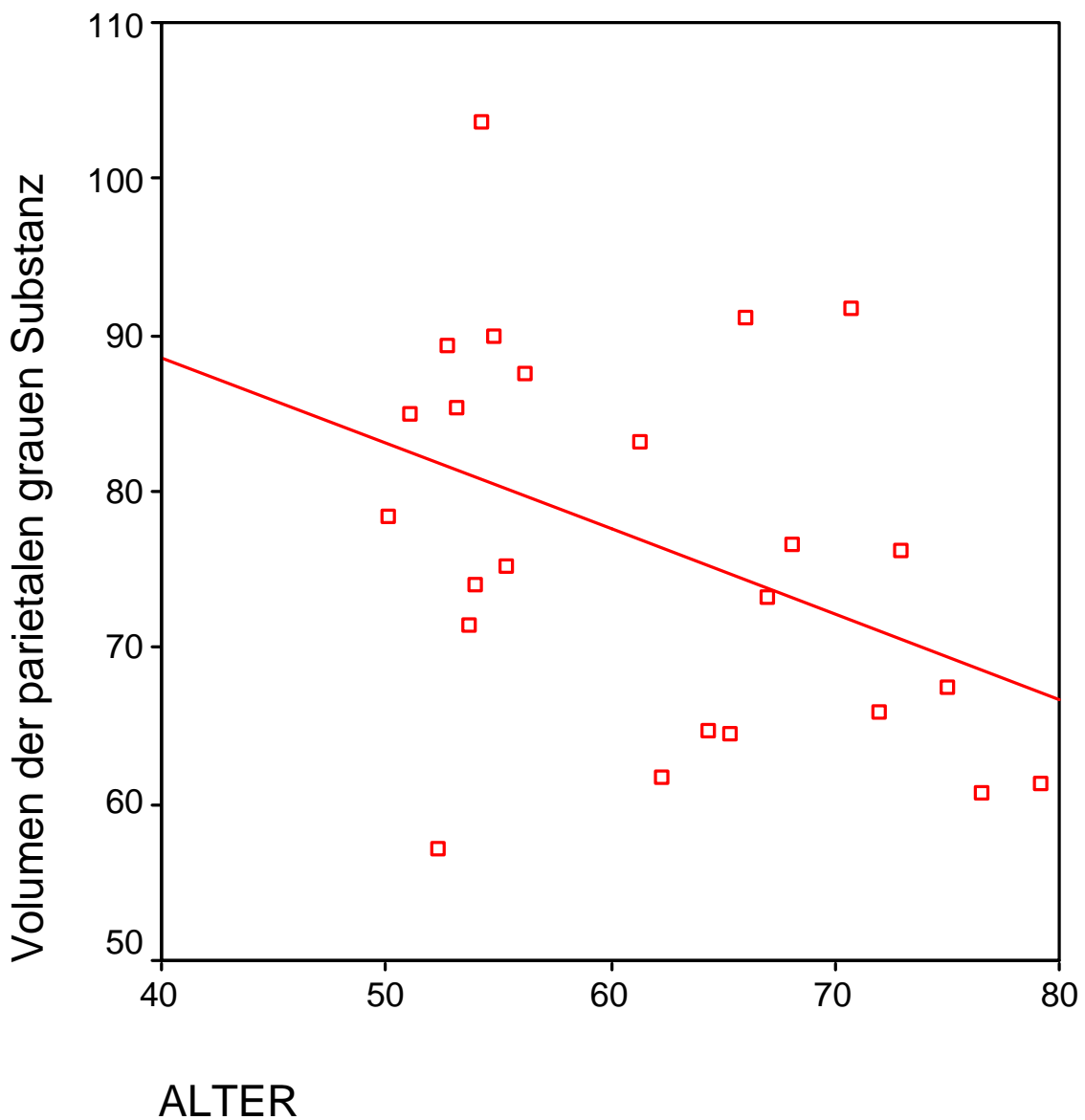


Mittelwert des Volumens der temporalen grauen Substanz in mm³

3.8 Graue Substanz und Alter

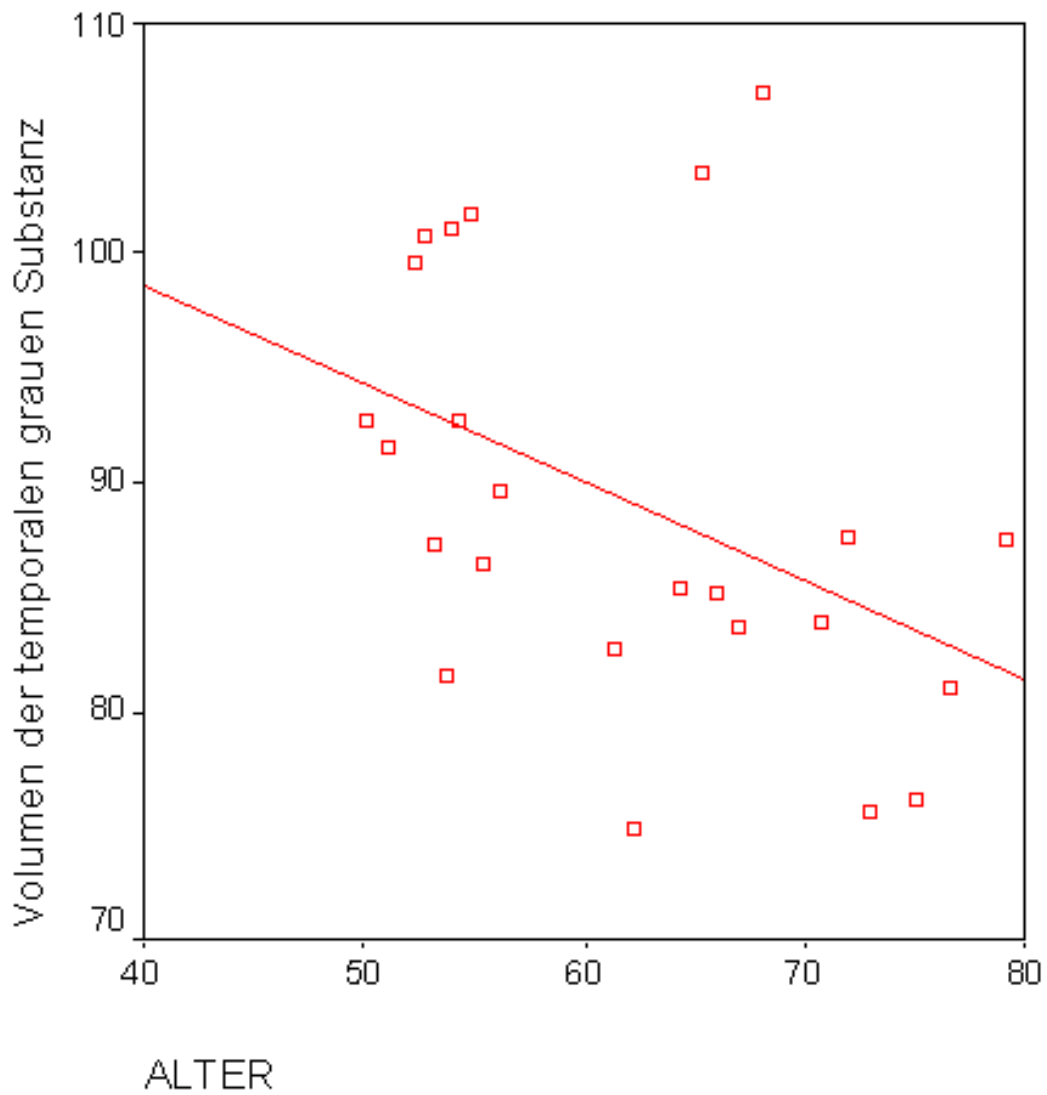
In der Kontrollgruppe korrelierte das Alter mit dem Volumen der grauen Substanz im Parietal- ($r=-0.406$, $p<0.05$) (siehe Abbildung 13) and Temporallappen ($r=-0.426$, $p<0.05$) (siehe Abbildung 14). In den beiden Patienten-Gruppen konnten keine signifikanten Korrelationen zwischen dem Lappenvolumen der grauen Substanz und dem Alter nachgewiesen werden.

Abbildung 13: Korrelation von Volumen der parietalen grauen Substanz und Alter in der Kontrollgruppe



Mittelwerte des Volumens der parietalen grauen Substanz in cm³
Mittelwert des Alters in Jahren

Abbildung 14: Korrelation von Volumen der temporalen grauen Substanz und Alter in der Kontrollgruppe



Mittelwerte des Volumens der temporalen grauen Substanz in cm^3
Mittelwert des Alters in Jahren

4. Diskussion

4.1. Ergebniszusammenfassung

Grundlage dieser Studie war die Erfassung eines Atrophie-Musters der grauen Substanz und des Corpus callosum bei AD-Patienten und VD-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen in T1-gewichteten magnetresonanztomographischen Datensätzen. Des Weiteren sollte diese Arbeit die Frage klären, ob ein Zusammenhang zwischen dem Atrophiemuster der grauen Substanz und dem des Corpus callosum besteht. Die Beantwortung dieser Fragen würde das Corpus callosum als In-vivo-Maß eines zelltypspezifischen neokortikalen Degenerationsprozesses bei der AD weiter festigen und eine Abgrenzung zur VD erlauben. Dabei wurde gleichzeitig eine neue Methode der kortikalen regionalen Volumenbestimmung anhand T1-gewichteter MRT-Daten auf ihre Reliabilität überprüft.

In der AD-Gruppe zeigte sich eine signifikante Verringerung des Volumens der gesamten Hirnsubstanz im Vergleich zu der altersentsprechenden Kontrollgruppe. Der Verlust der grauen Substanz verteilte sich in dieser Gruppe auf alle vier Lappen in einem Bereich zwischen 13% und 26%. Besonders stark ausgeprägt stellte er sich im Temporal- und Occipitallappen dar.

Ein Vergleich zwischen den VD-Patienten und der altersentsprechenden Kontrollgruppe machte einen Volumenverlust der grauen Substanz nur im Bereich des Occipitallappens deutlich. Er betrug 26%.

Bei der Beurteilung der Atrophie des Corpus callosum zeigte sich eine signifikante Gesamtflächenreduktion im Vergleich der AD-Patienten mit den Kontrollpersonen. Dabei zeigten sich bei der Subflächenbeurteilung im Genu, Rostrum und Splenium deutliche Substanzverluste zwischen 17% und 22%.

Vergleicht man VD-Patienten mit den Kontrollen so stellt sich kein signifikanter Gesamtflächenverlust im Bereich des Corpus callosum dar. Bei der Untersuchung der einzelnen Subregionen ergab sich im Genu ein signifikanter Substanzverlust von 17%.

Korrelationen zwischen der Fläche des Corpus callosum und der grauen Substanz zeigten sich nur in der Gruppe der Patienten mit Alzheimer Demenz. Die Gesamtfläche des Corpus callosum korrelierte in dieser Gruppe mit dem Volumen der grauen Substanz im Parietal- und Temporallappen. Für das Volumen des Parietal- und Temporallappens ergab sich eine Korrelation mit der Corpus callosum Subregion C1. Das Volumen des Parietal Lappens korrelierte mit der Fläche des Splenium (Subregion C5). Sowohl bei der Kontrollgruppe als auch bei der Gruppe der Patienten mit vaskulärer Demenz konnten keine Korrelationen zwischen grauer Substanz und Corpus callosum nachgewiesen werden.

Bei den AD-Patienten korrelierte das Volumen der grauen Substanz des Temporallappens mit dem Wert des MMST. In der Kontrollgruppe zeigte sich eine Korrelation zwischen Alter und Volumen des Parietallappens und des Occipitallappens.

4.2. Methodik der Vermessung der grauen Substanz

Bei der Beurteilung der neuen Methodik zur Vermessung der grauen Substanz ergaben sich hervorragende Werte sowohl für die Inter-Untersucher- als auch die Intra-Untersucher-Reliabilität. Sie decken sich mit den Werten der manuellen Segmentierungsmethode nach Fukui et al. (Fukui and Kertesz 2000). Damit sind die Ergebnisse dieser Methodik leicht reproduzierbar und es ist sichergestellt, dass Gruppenunterschiede nicht durch die Varianz der Messwerte aufgrund der Messmethodik überlagert werden. Die kleinsten Messwertschwankungen zeigten sich hierbei wie erwartet im Frontallappen, da dessen Erfassung einzig eindeutigen anatomischen Strukturen folgt und sich im Unterschied zu den anderen Lappen nicht an der Hilfskonstruktion nach Bokde et al. (Bokde, Teipel et al. 2002) orientieren muss.

Die Bestimmung der einzelnen Volumina eines Patienten nimmt bis zu 3 Stunden in Anspruch, da Schicht für Schicht einzeln bearbeitet werden muss, und ist damit sehr arbeitsaufwendig. Dafür kann sie durch ihre genau definierten Konstruktionsangaben, die auf genaueste Kenntnisse der anatomischen Verhältnisse des Gehirns verzichtet, leicht auch von Personen erlernt werden, denen diese Materie fremd ist.

Im Unterschied zu deutlich schnelleren vollautomatischen Volumenbestimmungsmethoden (Jernigan, Salmon et al. 1991; Andreasen, Rajarethinam et al. 1996; Sheline, Black et al. 1996; Brunetti, Postiglione et al. 2000) verzichtet sie auf eine Anpassung der Gehirnstruktur in ein vorher in Lappen segmentiertes Standardgehirn, sondern orientiert sich an einfachen anatomischen Leitstrukturen. Damit wird eine Fehlzuordnung bestimmter Gehirnareale zu einzelnen Lappen, die besonders bei pathologisch veränderten Gehirnen durch ihre große morphologische Variabilität häufig erfolgt, vermieden.

Die Anwendung manueller Methoden zur Vermeidung dieser Fehlerquelle beschränkt sich meist auf die Bestimmung der Volumina einzelner Lappen, bevorzugt Frontal- und Temporallappen (Jack, Twomey et al. 1989; Buchsbaum 1990; Turetsky, Cowell et al. 1995; Doherty, Fitzsimons et al. 2000). Die Arbeiten von Kidron et al. (Kidron, Black et al. 1997) und von Fukui et al. (Fukui and Kertesz 2000) beruhen auf einer manuellen Segmentierung aller vier Lappen. Kidron's Methode der Lappeneinteilung basierte dabei auf einer Kombination anatomischer Strukturen mit einer geometrischen Hilfskonstruktion. Zur Bestimmung der Grenze zwischen Parietal-, Temporal- und Occipitallappen wurde dabei eine Hilfskonstruktion benutzt, die die eindeutige Bestimmung der *Incisura praeoccipitalis* voraussetzt. Die genaue anatomische Lokalisation der *Incisura praeoccipitalis* wird in neuroanatomischen Arbeiten nur ungenau beschrieben (Flores 2002). In den dieser Arbeit vorliegenden magnetresonanztomographischen Datensätzen ließ sich die Lage der

Incisura praeoccipitalis nicht eindeutig bestimmen. Deshalb verzichtete diese Arbeit zu Gunsten einer eindeutigen geometrischen Konstruktion auf diese anatomische Leitstruktur zur Bestimmung der Grenzen des Occipitallappens. Bei Fukui et al. (Fukui and Kertesz 2000) kann es aufgrund einer stark vereinfachten Bestimmungsmethodik der Lappengrenzen insbesondere bei der Abgrenzung zwischen Parietal-, Temporal- und Occipitallappen zu einer falschen Zuordnung bestimmter Gehirnareale kommen. Der Parietallappen reichte dabei von cranial kommend bis auf Höhe der Sylvischen Fissur, caudal der Fissur erfolgte eine Segmentierung in Frontal-, Temporal und Occipitallappen. Dies ist eine deutliche Vereinfachung der anatomischen Lappeneinteilung und kann caudale Anteile des Parietallappens dem Temporal- und Occipitallappen zuschlagen. Auch die Trennung zwischen Occipital- und Temporallappen war deutlich vereinfacht. Sie erfolgte durch zwei Linien die jeweils in einem Winkel von 45° zu einer Mittellinie, die sich an dem Sulcus centralis orientierte, verliefen. Diese Methode ist zwar deutlich weniger zeitaufwendig, kann aber, wie oben, beschrieben zu falschen Lappenzuordnungen führen.

4.3. Atrophiemuster der grauen Substanz

4.3.1. Atrophiemuster der grauen Substanz bei AD

Die in dieser Studie bei AD-Patienten gefundenen mittleren Volumenverluste der grauen Substanz des Frontallappens von 13%, des Parietallappens von 16%, des Temporallappens von 23% und des Occipitallappens von 26% liegen im Bereich der Ergebnisse einer neuroanatomischen und zweier bildgebenden Studien (Rusinek, de Leon et al. 1991; Double, Halliday et al. 1996; Kidron, Black et al. 1997). In diesen bewegte sich der Volumenverlust frontal zwischen 5,9% und 15%, temporal zwischen 14% und 22%, parietal 8,3% beziehungsweise parietooccipital 15% und occipital um 9%. Die absoluten Flächenwerte waren allerdings deutlich niedriger als durch Kidron et al. und Double et al. beschrieben. So betrug das Volumen frontal $148,3 \text{ cm}^3$, parietal $64,3 \text{ cm}^3$, temporal $68,3 \text{ cm}^3$ und occipital $51,7 \text{ cm}^3$. Wohingegen Kidron et al. diese Volumen mit $209,8 \text{ cm}^3$, $198,5 \text{ cm}^3$ und $163,2 \text{ cm}^3$ bestimmten. Das Volumen des Occipitallappens wurde in dieser Arbeit nicht vermessen. Double's Werte liegen frontal um 200 cm^3 und parietal um 85 cm^3 . Diese deutlich größeren Volumina lassen sich am ehesten dadurch erklären, dass in ihnen die graue Substanz der zentralen Kerngebiete und der Hippocampusformation mit eingeschlossen sind, wohingegen in unserer Studie diese Gebiete bewusst ausgeschlossen wurden, um einzig das Ausmaß kortikaler Atrophie zu beurteilen. Auch die unterschiedlichen Sequenzierungsmethoden in graue und weiße Substanz, sowie Unterschiede bei der topographischen Lappeneinteilung könnten zu diesen Unterschieden

einen Beitrag geleistet haben.

4.3.2. Atrophiemuster der grauen Substanz bei VD

Diese Arbeit zeigt einen signifikanten Volumenverlust der grauen Substanz im Occipitallappen. Zwei in vivo bildgebende Arbeiten konnten einen Volumenverlust der gesamten grauen Substanz des Gehirns nachweisen (Fein, Di Sclafani et al. 2000; Mungas, Jagust et al. 2001). Dabei wurde durch Fein et al. zusätzlich die regionale Verteilung der Atrophie auf die einzelnen Lappen untersucht. Es zeigte sich gegenüber der Kontrollgruppe ein prozentualer Volumenverlust von bis zu 18% im Frontallappen, bis zu 13% im Parietallappen, bis zu 18,9% im Temporallappen und bis zu 15,5% im Occipitallappen. In dieser Arbeit wurde jedoch zur einfacheren regionalen Einteilung der grauen Substanz eine Anpassung jedes Datensatzes in das Talairach Koordinatensystem durchgeführt. Besonders bei von pathologischen Veränderungen betroffenen Gehirnen kann es hierbei zu falschen Lappenzuordnungen kommen, die zu einer Verfälschung der Volumina führen könnten.

Untersuchungen der kortikalen Perfusion und des kortikalen Metabolismus zeigen kein einheitliches Muster kortikaler Veränderungen. So konnten Yao et al. eine Reduktion der cerebralen Perfusion und des cerebralen Sauerstoffverbrauchs frontal auf 74% und 80%, parietal auf jeweils 73% und temporal auf 74% und 83% der Werte einer kognitiv nicht beeinträchtigten Kontrollgruppe nachweisen (Yao, Sadoshima et al. 1990). Lojkowska et al. fanden eine uneinheitliche Verteilung cerebraler Perfusionsdefizite über die einzelnen Lappen im Unterschied zu dem typischen temporoparietalen Verteilungsmuster bei der Alzheimer Erkrankung (Lojkowska, Ryglewicz et al. 2002). Keine signifikanten Unterschiede der cerebralen Perfusion im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe konnten Mielke et al. nachweisen (Mielke, Pietrzyk et al. 1994). Metter et al. fanden bei einem Patienten mit Defekten im Bereich des medialen Thalamus in der Positronenemissionstomographie Hypometabolismus in der linken lateralen frontalen Kortex ohne Nachweis einer Veränderung des kortikalen Aufbaus dieser Region in der histopathologischen Untersuchung (Metter, Mazziotta et al. 1985). Veränderungen des kortikalen Metabolismus müssen somit nicht Ausdruck einer Veränderung der histologischen Struktur der Kortex sein. Ein einheitliches Bild bezüglich kortikaler Atrophie bei vaskulärer Demenz lässt sich nicht ableiten, generell scheint die Kortex jedoch zunächst von pathologischen Veränderungen relativ ausgeschlossen (Babikian and Ropper 1987; Fisher 1989). Dies deckt sich mit den Ergebnissen dieser Arbeit, die, abgesehen von dem Volumenverlust im Occipitallappen, keine signifikante Atrophie der grauen Substanz nachweisen konnte. Dieser beobachtete Volumenverlust im Occipitallappen ist möglicherweise methodisch bedingt. Die Konstruktion zur Erfassung des

Occipitallappens beruht zum Teil auf den Ventrikeln und eine Erweiterung der Ventrikel, die bei vaskulärer Demenz in verschiedenen Studien nachgewiesen wurde (Aharon-Peretz, Cummings et al. 1988; Giubilei, Bastianello et al. 1997; Pantel, Schroder et al. 1998; Bigler, Lowry et al. 2000; Swartz, Black et al. 2002), kann zu einer konstruktionsbedingten Verkleinerung des Occipitallappens führen. Eine weiterer Erklärungsansatz liegt möglicherweise in der Segmentierung in die einzelnen Gewebetypen, bei der Partialvolumeneffekte ein Problem in der Zuordnung verursachen können (Pham and Prince 1999), und die möglicherweise bei pathologisch veränderten Gehirnen im Occipitallappen auf Grund seiner anatomischen Verhältnisse eine besondere Gewichtung erhalten. Um diese Effekte zu minimieren erfolgte die primäre Segmentierung in dieser Arbeit zwar zunächst als weiche Segmentierung, zur leichteren Bestimmung der Volumina der einzelnen Gewebeklassen erfolgte im Anschluss daran jedoch eine eindeutige Zuordnung jedes Pixel zu einer Gewebeklasse mittels einer harten Segmentierung. Um mögliche Partialvolumeneffekte bedingt durch die harte Segmentierung zu beurteilen, sind genauere Untersuchungen, speziell der harten Segmentierung, an einem größeren Patientenkollektiv nötig.

4.4. Atrophiemuster des Corpus callosum

4.4.1. Atrophiemuster des Corpus callosum bei AD

In dieser Studie lag der Flächenverlust des Corpus callosum in der AD-Gruppe verglichen mit den Kontrollpersonen im Mittel bei 17% und damit im Bereich vorangegangener Studien mit Werten zwischen 6,6% und 38%. Das regionale Verteilungsmuster des Flächenverlustes stellt sich allerdings in den einzelnen Studien uneinheitlich da. In dieser Arbeit zeigen sich vor allem die Regionen im Bereich des Genu (C1), Rostrum (C2) und Splenium (C5) signifikant atrophiert. Dies bestätigt in einem unabhängigen Patientenkollektiv die Ergebnisse von Teipel et al. (Teipel, Hampel et al. 1999; Hampel, Teipel et al. 2002). Im Gegensatz dazu zeigen zwei Studien Atrophie im Bereich des Truncus (Weis, Jellinger et al. 1991; Yamauchi, Fukuyama et al. 1993). Drei weitere Arbeiten zeigen einen signifikanten Flächenverlust sämtlicher Regionen (Janowsky, Kaye et al. 1996; Lyoo, Satlin et al. 1997; Pantel, Schroder et al. 1999). Zwei Aspekte können diese Unterschiede möglicherweise erklären. Zum einen zeigt sich die topographische Zuteilung zu den einzelnen Regionen in den einzelnen Studien nicht einheitlich, zum anderen könnte das unterschiedlich ausgeprägte Vorhandensein von Signalveränderungen in der weißen Substanz das Atrophiemuster wesentlich beeinflussen. Für die Ergebnisse dieser Arbeit spricht, dass im Truncus des Corpus callosum zum Teil Fasern aus primär sensomotorischen Feldern der Perizentralregion

verlaufen, die im Verlauf der Erkrankung sehr lange von pathologischen Veränderungen der AD ausgenommen sind (Lewis, Campbell et al. 1987; Hofman, Rocca et al. 1991; Grady and Rapoport 1992) und somit keine atrophischen Effekte in diesen Regionen zu erwarten sind.

4.4.2. Atrophiemuster des Corpus callosum bei VD

Im Rahmen dieser Arbeit ließ sich ein signifikanter Flächenverlust des Corpus callosum nur im Bereich des Genu (C1) feststellen. Er lag bei 17%. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Ergebnissen einer neuroanatomischen Arbeit von Yamanouchi et al. (Yamanouchi, Sugiura et al. 1990), die einen signifikanten Axonverlust im Genu nachweisen konnte, und einer bildgebenden Arbeit von Lyoo et al. (Lyoo, Satlin et al. 1997). Lyoo et al. konnten dabei einen Flächenverlust von 32% im Genu bei Patienten mit einer leichten vaskulären Demenz (MMSE>20) zeigen. Die absoluten Flächenwerte zeigen deutliche Unterschiede. Sie betragen bei Lyoo et al. 82 mm², wohingegen sie in dieser Arbeit mit 110 mm² bestimmt wurde. Dies lässt sich am ehesten durch eine unterschiedliche Unterteilung des Corpus callosum erklären, die bei Lyoo et al. in 7 Subregionen erfolgte.

Pantel et al. (Pantel, Schroder et al. 1998) konnten im Gegensatz dazu in keiner Region eine signifikante Atrophie nachweisen. Die unterschiedliche Methodik und eine mögliche Selektion unterschiedlicher Patientengruppen, bedingt durch die nicht einheitlichen pathologischen Veränderungen bei der vaskulären Demenz, könnte dieses abweichende Ergebnis erklären.

Für die Ergebnisse dieser Arbeit sprechen auch der bei vaskulärer Demenz beschriebene Verlust frontaler Nervenfasern (Yamanouchi, Sugiura et al. 1989). Durch die beschriebene topographische Anordnung der Axone im Corpus callosum (de Lacoste, Kirkpatrick et al. 1985) lässt sich dieser mit einer Atrophie der rostralen Abschnitte des Corpus callosum gut vereinbaren.

4.5. Korrelation zwischen Atrophie der grauen Substanz und des Corpus callosum

Das Volumen des Parietal- und des Temporallappens korrelierte in der Alzheimer-Gruppe in dieser Arbeit mit dem Volumen des gesamten Corpus callosum. Parietal- und Temporallappen zeigen bei der Alzheimer Erkrankung besonders früh einen deutlichen Neuronenverlust (Brun and Englund 1981). Somit ist der Flächenverlust des Corpus callosum möglicherweise Ausdruck dieses Neuronenverlustes mit konsekutivem Verlust ihrer durch das Corpus callosum ziehenden Neurone. Bei der Untersuchung der einzelnen Subregionen zur weiteren Abklärung dieser Vermutung zeigte sich in der Alzheimer-Gruppe eine Korrelation zwischen dem Volumen der grauen Substanz des

Parietallappens und den Flächen der anterioren Corpus callosum Subregionen C1 sowie der posterioren Region C5. Diese Ergebnisse lassen sich mit den neuroanatomischen Ergebnissen von de Lacoste et al vereinbaren., die beschreiben, dass Assoziationsfasern aus anterior-inferioren parietalen kortikalen Gebieten im rostralen Abschnitt des Corpus callosum die Hemisphäre wechseln und Fasern aus parietooccipitalen kortikalen Regionen in den caudalen Abschnitten verlaufen (de Lacoste, Kirkpatrick et al. 1985). Pantel et al. konnten in Übereinstimmung mit dieser Faserverteilung in einer bildgebenden Arbeit ebenfalls eine Korrelation des Volumens des Parietallappens mit dem Splenium nachweisen (Pantel, Schroder et al. 1999). Dabei erfolgte jedoch keine Aufteilung des Lappenvolumens in graue und weiße Substanz. Eine weitere unabhängige Untersuchung zeigte einen entsprechenden Zusammenhang des regionalen kortikalen Metabolismus mit dem regionalen Atrophiemuster des Corpus callosum (Teipel, Hampel et al. 1999). Im Zusammenhang mit dem Nachweis entsprechender regionaler Atrophie des Corpus callosum, unabhängig von dem Ausmaß der Signalveränderungen in der weißen Substanz, (Hampel, Teipel et al. 1998; Teipel, Hampel et al. 1998) scheint die beobachtete regionale Verteilung der Atrophie der grauen Substanz und des Corpus callosum somit den Untergang der großen Pyramidenzellen der Schichten 3 und 5 der parietalen Assoziationsgebiete wiederzugeben. Damit lässt sich die These, dass bei AD das regionale Atrophiemuster des Corpus callosum den Untergang regionaler, zelltypspezifischer Neurone widerspiegelt, (Hampel, Teipel et al. 1998; Hampel, Teipel et al. 2002) durch diese Arbeit weiter bestätigen.

4.6. Korrelation zwischen Lappenvolumen der grauen Substanz und MMST-Wert

Die in dieser Arbeit bei der Alzheimer-Gruppe dargestellte Korrelation des Volumens der grauen Substanz des Temporallappens mit dem Ergebnis in dem MMST ist übereinstimmend mit mehreren Arbeiten (Scheltens, Leys et al. 1992; Smith, Malcein et al. 1999; Rusinek, De Santi et al. 2003).

Sie unterstreichen die Bedeutung dieser Areale bei der Aufrechterhaltung der kognitiven Leistungsfähigkeit und zeigen, dass sich temporale Atrophie als ein möglicher Marker für den fortschreitenden kognitiven Abbau eignen könnte.

4.7. Korrelation zwischen Lappenvolumen der grauen Substanz und Alter

Sowohl im Parietal- als auch im Temporallappen konnte diese Arbeit eine Korrelation des Alters mit dem Volumen der grauen Substanz in der Kontrollgruppe nachweisen. In den beiden Patientengruppen ließ sich das Lappenvolumen nicht mit dem Alter korrelieren.

Unterschiedliche Arbeiten haben das Lappenvolumen im Rahmen des normalen Alterungsprozesses

untersucht. Dabei konnte übereinstimmend mit dieser Arbeit im Alter eine Atrophie der grauen Substanz im Frontal-, Parietal- und Temporallappen nachgewiesen werden (Bartzokis, Beckson et al. 2001; Hof and Morrison 2004; Sowell, Thompson et al. 2004; Tisserand, van Boxtel et al. 2004). Es konnte gezeigt werden, dass insbesondere die kortikalen Gebiete, die kognitive Fähigkeiten betreffen, im Rahmen des Alterungsprozess besonders anfällig für Veränderungen sind und damit den bei der Alzheimer Erkrankung besonders betroffenen Arealen im Temporal- und Parietallappen entsprechen (Hof and Morrison 2004). Im Unterschied zur Alzheimer Erkrankung scheint im Rahmen des Alterungsprozesses dabei jedoch nicht der Neuronenverlust, sondern eine Veränderung der synaptischen Verbindungen im Vordergrund zu stehen. Diese könnten reversibel sein, wie neueste Hormonersatz Studien zeigen (Hof and Morrison 2004).

4.8. Zusammenfassung und Ausblick

Zusammenfassend zeigt sich ein unterschiedliches Atrophiemuster der grauen Substanz und des Corpus callosum bei AD-Patienten und VD-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Es bildet durch das Fehlen signifikanter kortikaler Atrophie bei gleichzeitiger rostraler Corpus-callosum-Atrophie bei VD im Unterschied zu kortikaler Atrophie aller Lappen und sowohl rostraler als auch caudaler Copsus-callosum-Atrophie bei AD die unterschiedlichen pathologischen Veränderungen der beiden Demenzformen ab. Der bei vaskulärer Demenz überwiegend frontale subkortikale Axonverlust bei gleichzeitigem Fehlen kortikaler pathologischer Veränderungen wird durch das in dieser Arbeit beschriebene Atrophiemuster bestätigt. Der Verlust kortikaler Neurone bei AD spiegelt sich in der gefundenen signifikanten Atrophie der grauen Substanz der einzelnen Lappen wieder. Er korreliert gleichzeitig mit der Schwere der Erkrankung, definiert über den MMST-Wert. In Verbindung mit der aufgezeigten regionalen Atrophie des Corpus callosum lässt sich das Corpus callosum als in-vivo-Marker des kortikalen neuronenspezifischen Zelluntergangs weiter bestätigen. Die gleichzeitige Bestimmung der kortikalen Lappen-Atrophie und regionalen Corpus callosum Atrophie scheint also eine in-vivo Differenzierung der beiden Demenzformen zu erlauben. Des Weiteren könnte bei AD die Erfassung kortikaler Atrophie als direktes Maß neokortikaler Degeneration in Verbindung mit der Erfassung hippocampaler Atrophie als Maß allokortikaler Degeneration (Nagy, Jobst et al. 1996) das Fortschreiten struktureller Veränderungen im Gehirn über einen weiten Bereich von Krankheitsstadien verfolgen.

5. Zusammenfassung

Die fortschreitende Zerstörung spezifischer Neuronen bei der Alzheimer Demenz weist ein spezifisches lokales Verteilungsmuster auf. Dabei sind die großen Pyramidenzellen der neokortikalen Schichten 3 und 5, die die interhemisphärischen und intrahemisphärischen Projektionsfasern bilden, früh befallen. Ein Großteil der interhemisphärischen Projektionsfasern verlaufen durch das Corpus callosum. Konsekutiv konnten mehrere Studien sowohl ein regionales Atrophiemuster der grauen Substanz als auch ein regionales Atrophiemuster des Corpus callosum nachweisen. Bei der vaskulären Demenz sind die kortikalen Zellpopulationen zunächst nicht geschädigt. Pathologische Veränderungen betreffen bevorzugt die weiße Substanz des Frontallappens mit in einer Studie nachgewiesener Atrophie des Genu des Corpus callosum.

In dieser Arbeit wurden das regionale Ausmaß der Atrophie der grauen Substanz und des Corpus callosum bei Alzheimer- und vaskulärer Demenz untersucht. Des Weiteren sollte über eine mögliche Korrelation zwischen Atrophie und dem Schweregrad der kognitiven Einbußen ein Maß für das Fortschreiten der Erkrankung gezeigt werden. Durch Korrelation des Verteilungsmusters der Atrophie von grauer Substanz und Corpus callosum sollte das Corpus callosum als in vivo Maß der regionalen Pyramidenzellendegeneration bei Alzheimer Demenz weiter gefestigt werden.

Es fanden sich folgende Ergebnisse:

1. Reliabilität der kortikalen regionalen Volumenbestimmung:
Die Methodik erbrachte ausgezeichnete Werte für die Inter- und Intra-Untersucher-Reliabilität bei der Bestimmung der Lappenvolumen der grauen Substanz.
2. Regionales Muster der Atrophie der grauen Substanz:
Bei der Alzheimer Demenz zeigte sich eine Atrophie aller Lappen unter Bevorzugung des Temporal- und Occipitallappens.
Bei der vaskulären Demenz war nur der Occipitallappen atrophiert.
3. Regionales Muster der Atrophie des Corpus callosum:
In der Alzheimer-Gruppe waren Rostrum und Splenium betroffen, bei Aussparung des Truncus.
In der VD-Gruppe betraf die Atrophie nur das Rostrum.
4. Graue Substanz und Schwere der Erkrankung:
Das Volumen der temporalen grauen Substanz korrelierte bei Alzheimer Patienten mit dem Punktwert des Mini-Mental-Status-Tests als Maß der kognitiven Beeinträchtigung.
5. Graue Substanz und Alter:
In der Kontrollgruppe korrelierte das Volumen der grauen Substanz des Parietal- und des Temporallappens mit dem Alter.
6. Graue Substanz und Corpus callosum:
Das Parietallappenvolumen zeigte eine statistisch signifikante Korrelation mit den Flächen der Corpus callosum in Rostrum und Splenium bei Alzheimer Demenz.

Unterschiedliche Atrophiemuster der grauen Substanz und des Corpus callosum spiegeln die unterschiedlichen pathologischen Mechanismen bei Alzheimer Demenz und vaskulärer Demenz wieder. Bei Alzheimer Demenz ist dies Ausdruck des Untergangs der großen Pyramidenzellen mit einem konsekutiven Verlust der interhemisphärischen Assoziationsfasern, wohingegen bei vaskulärer Demenz die Atrophie des frontalen Corpus callosum bei fehlender Atrophie der grauen Substanz pathologische Veränderungen in der weißen Substanz ohne Schädigung der kortikalen Neurone vermuten lässt. Das kortikale Atrophiemuster zusammen mit regionaler Corpus callosum Atrophie könnten sich somit als mögliche in vivo Kriterien zur Differenzierung zwischen Alzheimer und vaskulärer Demenz dienen und gleichzeitig bei Alzheimer Demenz den Verlauf der Erkrankung über die Zeit dokumentieren.

6. Literaturverzeichnis

- Aharon-Peretz, J., J. L. Cummings, et al. (1988). "Vascular dementia and dementia of the Alzheimer type. Cognition, ventricular size, and leuko-araiosis." Arch Neurol **45**(7): 719-21.
- Alafuzoff, I., R. Adolfsson, et al. (1985). "Perivascular deposits of serum proteins in cerebral cortex in vascular dementia." Acta Neuropathol (Berl) **66**(4): 292-98.
- Alzheimer, A. (1911). "Über eigenartige Krankheitsfälle des späten Alterns." Zeitschrift für die gesamte Psychiatrie und Neurologie **4**: 356-385.
- Andreasen, N. C., R. Rajarethinam, et al. (1996). "Automatic atlas-based volume estimation of human brain regions from MR images." J Comput Assist Tomogr **20**(1): 98-106.
- Arendt, T., M. K. Bruckner, et al. (1998). "Kortical distribution of neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease matches the pattern of neurons that retain their capacity of plastic remodelling in the adult brain." Neuroscience **83**(4): 991-1002.
- Armstrong, R. A. (1993). "Is the clustering of neurofibrillary tangles in Alzheimer's patients related to the cells of origin of specific kortiko-kortical projections?" Neurosci Lett **160**(1): 57-60.
- Armstrong, R. A. (1996). "The spatial pattern of discrete beta-amyloid deposits in Alzheimer's disease reflects synaptic disconnection." Dementia **7**(2): 86-90.
- Arnold, S. E., B. T. Hyman, et al. (1991). "The topographical and neuroanatomical distribution of neurofibrillary tangles and neuritic plaques in the cerebral cortex of patients with Alzheimer's disease." Cereb Cortex **1**(1): 103-16.
- Awad, I., M. Modic, et al. (1986). "Focal parenchymal lesions in transient ischemic attacks: correlation of computed tomography and magnetic resonance imaging." Stroke **17**(3): 399-403.
- Babikian, V. and A. H. Ropper (1987). "Binswanger's disease: a review." Stroke **18**(1): 2-12.
- Bachman, D. L., P. A. Wolf, et al. (1992). "Prevalence of dementia and probable senile dementia of the Alzheimer type in the Framingham Study." Neurology **42**(1): 115-9.
- Baron, J. C., G. Chetelat, et al. (2001). "In vivo mapping of gray matter loss with voxel-based morphometry in mild Alzheimer's disease." Neuroimage **14**(2): 298-309.
- Barth, A., J. Bogousslavsky, et al. (1993). "The clinical and topographic spectrum of cerebellar infarcts: a clinical-magnetic resonance imaging correlation study." Ann Neurol **33**(5): 451-6.
- Bartko, J. J. and W. T. Carpenter, Jr. (1976). "On the methods and theory of reliability." J Nerv Ment Dis **163**(5): 307-17.
- Bartzokis, G., M. Beckson, et al. (2001). "Age-related changes in frontal and temporal lobe volumes in men: a magnetic resonance imaging study." Arch Gen Psychiatry **58**(5): 461-5.
- Berthier, M. L., R. Leiguarda, et al. (1991). "Alzheimer's disease in a patient with posterior kortical atrophy." J Neurol Neurosurg Psychiatry **54**(12): 1110-1.
- Bickel, H. (1995). "Epidemiologie der Demenzen." Psycho **21**: 716-722.
- Biegón, A., J. L. Eberling, et al. (1994). "Human corpus callosum in aging and Alzheimer's disease: a magnetic resonance imaging study." Neurobiol Aging **15**(4): 393-7.
- Bigler, E. D., C. M. Lowry, et al. (2000). "Dementia, quantitative neuroimaging, and apolipoprotein E genotype." AJNR Am J Neuroradiol **21**(10): 1857-68.
- Binswanger, O. (1894). "Die Abgrenzung der allgemeinen progressiven Paralyse." Berliner klinische Wochenschrift **31**: 1102-1105.
- Binswanger, O. and A. Alzheimer (1895). "Die arteriosklerotische Atrophie des Gehirnes." Allg. Zschr. Psychiatr. (51).
- Blocq, P. and G. Marinesco (1892). "Sur les lésions et la pathogénie de l'épilepsie dit essentielle." Sem. Med. **12**: 445-446.
- Bokde, A. L., S. J. Teipel, et al. (2002). "A new rapid landmark-based regional MRI segmentation method of the brain." J Neurol Sci **194**(1): 35-40.
- Bonaiuto, S., W. A. Rocca, et al. (1995). "Education and occupation as risk factors for dementia: a population-based case-control study." Neuroepidemiology **14**(3): 101-9.

- Braak, H. and E. Braak (1991). "Neuropathological staging of Alzheimer-related changes." Acta Neuropathol (Berl) **82**(4): 239-59.
- Bramblett, G. T., M. Goedert, et al. (1993). "Abnormal tau phosphorylation at Ser396 in Alzheimer's disease recapitulates development and contributes to reduced microtubule binding." Neuron **10**(6): 1089-99.
- Brandt, T., W. Steinke, et al. (2000). "Posterior cerebral artery territory infarcts: clinical features, infarct topography, causes and outcome. Multicenter results and a review of the literature." Cerebrovasc Dis **10**(3): 170-82.
- Brun, A. and E. Englund (1981). "Regional pattern of degeneration in Alzheimer's disease: neuronal loss and histopathological grading." Histopathology **5**(5): 549-64.
- Brun, A. and L. Gustafson (1976). "Distribution of cerebral degeneration in Alzheimer's disease. A clinico-pathological study." Arch Psychiatr Nervenkr **223**(1): 15-33.
- Brunetti, A., A. Postiglione, et al. (2000). "Measurement of global brain atrophy in Alzheimer's disease with unsupervised segmentation of spin-echo MRI studies." J Magn Reson Imaging **11**(3): 260-6.
- Buchsbaum, M. S. (1990). "Frontal lobes, basal ganglia, temporal lobes--three sites for schizophrenia?" Schizophr Bull **16**(3): 377-8.
- Budinger, T. F. (1992). "Emerging nuclear magnetic resonance technologies. Health and safety." Ann N Y Acad Sci **649**: 1-18.
- Cuenod, C. A., A. Denys, et al. (1993). "Amygdala atrophy in Alzheimer's disease. An in vivo magnetic resonance imaging study." Arch Neurol **50**(9): 941-5.
- Cullen, K. M., G. M. Halliday, et al. (1997). "Cell loss in the nucleus basalis is related to regional cortical atrophy in Alzheimer's disease." Neuroscience **78**(3): 641-52.
- de Lacoste, M. C., J. B. Kirkpatrick, et al. (1985). "Topography of the human corpus callosum." J Neuropathol Exp Neurol **44**(6): 578-91.
- del Ser, T., F. Bermejo, et al. (1990). "Vascular dementia. A clinicopathological study." J Neurol Sci **96**(1): 1-17.
- Doherty, C. P., M. Fitzsimons, et al. (2000). "Accuracy and validity of stereology as a quantitative method for assessment of human temporal lobe volumes acquired by magnetic resonance imaging." Magn Reson Imaging **18**(8): 1017-25.
- Double, K. L., G. M. Halliday, et al. (1996). "Topography of brain atrophy during normal aging and Alzheimer's disease." Neurobiol Aging **17**(4): 513-21.
- Duyckaerts, C., J. J. Hauw, et al. (1986). "Laminar distribution of neocortical senile plaques in senile dementia of the Alzheimer type." Acta Neuropathol (Berl) **70**(3-4): 249-56.
- Erkinjuntti, T. and V. Hachinski (1993). "Rethinking vascular dementia." Cerebrovasc Dis **3**: 3-23.
- Erkinjuntti, T., L. Ketonen, et al. (1987). "CT in the differential diagnosis between Alzheimer's disease and vascular dementia." Acta Neurol Scand **75**: 262-270.
- Esiri, M. M., R. C. Pearson, et al. (1986). "The cortex of the primary auditory area in Alzheimer's disease." Brain Res **366**(1-2): 385-7.
- Evangelou, N., M. M. Esiri, et al. (2000). "Quantitative pathological evidence for axonal loss in normal appearing white matter in multiple sclerosis." Ann Neurol **47**(3): 391-5.
- Fein, G., V. Di Sclafani, et al. (2000). "Hippocampal and cortical atrophy predict dementia in subcortical ischemic vascular disease." Neurology **55**(11): 1626-35.
- Fidani, L., K. Rooke, et al. (1992). "Screening for mutations in the open reading frame and promoter of the beta-amyloid precursor protein gene in familial Alzheimer's disease: identification of a further family with APP717 Val-->Ile." Hum Mol Genet **1**(3): 165-8.
- Fisher, C. M. (1989). "Binswanger's encephalopathy: a review." J Neurol **236**(2): 65-79.
- Flores, L. P. (2002). "Occipital lobe morphological anatomy: anatomical and surgical aspects." Arq Neuropsiquiatr **60**(3-A): 566-71.
- Folstein, M., J. C. Anthony, et al. (1985). "The meaning of cognitive impairment in the elderly." J Am Geriatr Soc **33**(4): 228-35.
- Folstein, M. F., S. E. Folstein, et al. (1975). "'Mini-mental state'. A practical method for grading

- the cognitive state of patients for the clinician." J Psychiatr Res **12**(3): 189-98.
- Fox, N. C., W. R. Crum, et al. (2001). "Imaging of onset and progression of Alzheimer's disease with voxel-compression mapping of serial magnetic resonance images." Lancet **358**(9277): 201-5.
- Fukui, T. and A. Kertesz (2000). "Volumetric study of lobar atrophy in Pick complex and Alzheimer's disease." J Neurol Sci **174**(2): 111-21.
- Gean-Marton, A. D., L. G. Vezina, et al. (1991). "Abnormal corpus callosum: a sensitive and specific indicator of multiple sclerosis." Radiology **180**(1): 215-21.
- Ghidoni, E., F. Pattacini, et al. (1989). "Lacunar thalamic infarcts and amnesia." Eur Neurol **29 Suppl 2**: 13-5.
- Giubilei, F., S. Bastianello, et al. (1997). "Quantitative magnetic resonance analysis in vascular dementia." J Neurol **244**(4): 246-51.
- Glickstein, M. and D. Whitteridge (1976). "Degeneration of layer III pyramidal cells in area 18 following destruction of callosal input." Brain Res **104**(1): 148-51.
- Goedert, M. (1993). "Tau protein and the neurofibrillary pathology of Alzheimer's disease." Trends Neurosci **16**(11): 460-5.
- Goedert, M., R. Jakes, et al. (1993). "The abnormal phosphorylation of tau protein at Ser-202 in Alzheimer disease recapitulates phosphorylation during development." Proc Natl Acad Sci U S A **90**(11): 5066-70.
- Gomez-Isla, T., R. Hollister, et al. (1997). "Neuronal loss correlates with but exceeds neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease." Ann Neurol **41**(1): 17-24.
- Gorelick, P. B., J. Brody, et al. (1993). "Risk factors for dementia associated with multiple cerebral infarcts. A case-control analysis in predominantly African-American hospital-based patients." Arch Neurol **50**(7): 714-20.
- Grady, C. L. and S. I. Rapoport (1992). Cerebral metabolism imaging and dementia. Handbook of Mental Health and Aging. J. E. Birren and S. R. B., Academic Press. New York: 201-223.
- Grünthal, E. (1927). "Klinisch-anatomisch vergleichende Untersuchung über den Greisenblödsinn." Zeitschrift für die gesamte Psychiatrie und Neurologie **111**: 736-817.
- Guberman, A. and D. Stuss (1983). "The syndrome of bilateral paramedian thalamic infarction." Neurology **33**(5): 540-6.
- Hampel, H., S. J. Teipel, et al. (1998). "Corpus callosum atrophy is a possible indicator of region- and cell type-specific neuronal degeneration in Alzheimer disease: a magnetic resonance imaging analysis." Arch Neurol **55**(2): 193-8.
- Hampel, H., S. J. Teipel, et al. (2002). "Age transformation of combined hippocampus and amygdala volume improves diagnostic accuracy in Alzheimer's disease." J Neurol Sci **194**(1): 15-9.
- Hof, P. R., L. M. Bierer, et al. (1992). "Evidence for early vulnerability of the medial and inferior aspects of the temporal lobe in an 82-year-old patient with preclinical signs of dementia. Regional and laminar distribution of neurofibrillary tangles and senile plaques." Arch Neurol **49**(9): 946-53.
- Hof, P. R. and J. H. Morrison (1991). "Neocortical neuronal subpopulations labeled by a monoclonal antibody to calbindin exhibit differential vulnerability in Alzheimer's disease." Exp Neurol **111**(3): 293-301.
- Hof, P. R. and J. H. Morrison (2004). "The aging brain: morphomolecular senescence of cortical circuits." Trends Neurosci **27**(10): 607-13.
- Hofman, A., W. A. Rocca, et al. (1991). "The prevalence of dementia in Europe: a collaborative study of 1980-1990 findings. Eurodem Prevalence Research Group." Int J Epidemiol **20**(3): 736-48.
- Hubbard, B. M. and J. M. Anderson (1981). "Age, senile dementia and ventricular enlargement." J Neurol Neurosurg Psychiatry **44**(7): 631-5.
- Jack, C. R., Jr., C. K. Twomey, et al. (1989). "Anterior temporal lobes and hippocampal formations: normative volumetric measurements from MR images in young adults." Radiology **172**(2):

549-54.

- Jacobson, S. and J. Q. Trojanowski (1974). "The cells of origin of the corpus callosum in rat, cat and rhesus monkey." *Brain Res* **74**(1): 149-55.
- Janowsky, J. S., J. A. Kaye, et al. (1996). "Atrophy of the corpus callosum in Alzheimer's disease versus healthy aging." *J Am Geriatr Soc* **44**(7): 798-803.
- Jernigan, T. L., D. P. Salmon, et al. (1991). "Cerebral structure on MRI, Part II: Specific changes in Alzheimer's and Huntington's diseases." *Biol Psychiatry* **29**(1): 68-81.
- Jorm, A. F., A. E. Korten, et al. (1987). "The prevalence of dementia: a quantitative integration of the literature." *Acta Psychiatr Scand* **76**(5): 465-79.
- Jorm, A. F., A. E. Korten, et al. (1988). "Projected increases in the number of dementia cases for 29 developed countries: application of a new method for making projections." *Acta Psychiatr Scand* **78**(4): 493-500.
- Karol, E. A. and D. N. Pandya (1971). "The distribution of the corpus callosum in the Rhesus monkey." *Brain* **94**(3): 471-86.
- Kidron, D., S. E. Black, et al. (1997). "Quantitative MR volumetry in Alzheimer's disease. Topographic markers and the effects of sex and education." *Neurology* **49**(6): 1504-12.
- Kumral, E., G. Bayulkem, et al. (2002). "Spectrum of anterior cerebral artery territory infarction: clinical and MRI findings." *Eur J Neurol* **9**(6): 615-24.
- Levine, D. N., J. M. Lee, et al. (1993). "The visual variant of Alzheimer's disease: a clinicopathologic case study." *Neurology* **43**(2): 305-13.
- Lewis, D. A., M. J. Campbell, et al. (1987). "Laminar and regional distributions of neurofibrillary tangles and neuritic plaques in Alzheimer's disease: a quantitative study of visual and auditory cortices." *J Neurosci* **7**(6): 1799-808.
- Leys, D., J. Pruvo, et al. (1992). "Leuko-araiosis: relationship with types of focal lesions occurring in acute cerebrovascular disorders." *Cerebrovasc Dis*(2): 169-176.
- Lojkowska, W., D. Ryglewicz, et al. (2002). "SPECT as a diagnostic test in the investigation of dementia." *J Neurol Sci* **203-204**: 215-9.
- Lyoo, I. K., A. Satlin, et al. (1997). "Regional atrophy of the corpus callosum in subjects with Alzheimer's disease and multi-infarct dementia." *Psychiatry Res* **74**(2): 63-72.
- Mann, D. M. (1996). "Pyramidal nerve cell loss in Alzheimer's disease." *Neurodegeneration* **5**(4): 423-7.
- Margaret M. Esiri, J. H. M. (2004). *The Neuropathology of Dementia*, Cambridge University Press.
- McKhann, G., D. Drachman, et al. (1984). "Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease." *Neurology* **34**(7): 939-44.
- Metter, E., J. Mazziotta, et al. (1985). "Comparison of glucose metabolism, x-ray CT, and postmortem data in a patient with multiple cerebral infarcts." *Neurology* **35**: 1695-1701.
- Mielke, R. and W. D. Heiss (1998). "Positron emission tomography for diagnosis of Alzheimer's disease and vascular dementia." *J Neural Transm Suppl* **53**: 237-50.
- Mielke, R., U. Pietrzyk, et al. (1994). "HMPAO SPET and FDG PET in Alzheimer's disease and vascular dementia: comparison of perfusion and metabolic pattern." *Eur J Nucl Med* **21**(10): 1052-60.
- Milandre, L., C. Brosset, et al. (1994). "[A study of 82 cerebral infarctions in the area of posterior cerebral arteries]." *Rev Neurol (Paris)* **150**(2): 133-41.
- Morris, J. H., K. Hannu, et al. (2004). Vascular dementia. *The Neuropathology of Dementia*. M. M. Esiri, V. Lee and J. Q. Trojanowski, Cambridge: 289-330.
- Morrison, J. H. and P. R. Hof (1997). "Life and death of neurons in the aging brain." *Science* **278**(5337): 412-9.
- Moulin, T., L. Tatu, et al. (2000). "Role of a stroke data bank in evaluating cerebral infarction subtypes: patterns and outcome of 1,776 consecutive patients from the Besancon stroke registry." *Cerebrovasc Dis* **10**(4): 261-71.
- Mungas, D., W. J. Jagust, et al. (2001). "MRI predictors of cognition in subcortical ischemic

- vascular disease and Alzheimer's disease." *Neurology* **57**(12): 2229-35.
- Murden, R. A., T. D. McRae, et al. (1991). "Mini-Mental State exam scores vary with education in blacks and whites." *J Am Geriatr Soc* **39**(2): 149-55.
- Nagata, K., H. Maruya, et al. (2000). "Can PET data differentiate Alzheimer's disease from vascular dementia?" *Ann N Y Acad Sci* **903**: 252-61.
- Nagy, Z., K. A. Jobst, et al. (1996). "Hippocampal pathology reflects memory deficit and brain imaging measurements in Alzheimer's disease: clinicopathologic correlations using three sets of pathologic diagnostic criteria." *Dementia* **7**(2): 76-81.
- Newton, R. D. (1948). "Identity of Alzheimer's disease und senile dementia and their relation to senility." *J. Ment. Sci.* **94**: 225-249.
- Ott, A., M. M. Breteler, et al. (1995). "Prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia: association with education. The Rotterdam study." *Bmj* **310**(6985): 970-3.
- Paciaroni, M., G. Silvestrelli, et al. (2003). "Neurovascular territory involved in different etiological subtypes of ischemic stroke in the Perugia Stroke Registry." *Eur J Neurol* **10**(4): 361-5.
- Pandya, D. N., E. A. Karol, et al. (1971). "The topographical distribution of interhemispheric projections in the corpus callosum of the rhesus monkey." *Brain Res* **32**(1): 31-43.
- Pantel, J., J. Schroder, et al. (1998). "In vivo quantification of brain volumes in subcortical vascular dementia and Alzheimer's disease. An MRI-based study." *Dement Geriatr Cogn Disord* **9**(6): 309-16.
- Pantel, J., J. Schroder, et al. (1998). "Corpus callosum in Alzheimer's disease and vascular dementia--a quantitative magnetic resonance study." *J Neural Transm Suppl* **54**(3): 129-36.
- Pantel, J., J. Schroder, et al. (1999). "Topography of callosal atrophy reflects distribution of regional cerebral volume reduction in Alzheimer's disease." *Psychiatry Res* **90**(3): 181-92.
- Pearson, R. C., M. M. Esiri, et al. (1985). "Anatomical correlates of the distribution of the pathological changes in the neocortex in Alzheimer disease." *Proc Natl Acad Sci U S A* **82**(13): 4531-4.
- Perusini, G. (1911). "Sul valore nosografico di alcuni reperti istopatologici caratteristici per la senilità." *Rivista Italiana di Neuropatologia, Psichiatria et Elettroterapia* **4**: 145-213.
- Pessin, M. S., E. S. Lathi, et al. (1987). "Clinical features and mechanism of occipital infarction." *Ann Neurol* **21**(3): 290-9.
- Pham, D. L. and J. L. Prince (1999). "Adaptive fuzzy segmentation of magnetic resonance images." *IEEE Trans Med Imaging* **18**(9): 737-52.
- Pozzilli, C., S. Bastianello, et al. (1991). "Anterior corpus callosum atrophy and verbal fluency in multiple sclerosis." *Cortex* **27**(3): 441-5.
- Redlich, E. (1898). "Über miliare Sklerose der Hirnrinde bei seniler Atrophie." *Jahrbücher für Psychiatrie und Neurologie* **17**: 208-216.
- Rockland, K. S. and D. N. Pandya (1986). "Topography of occipital lobe commissural connections in the rhesus monkey." *Brain Res* **365**(1): 174-8.
- Rogers, J. and J. H. Morrison (1985). "Quantitative morphology and regional and laminar distributions of senile plaques in Alzheimer's disease." *J Neurosci* **5**(10): 2801-8.
- Roman, G. C. (2004). "Facts, myths, and controversies in vascular dementia." *J Neurol Sci* **226**(1-2): 49-52.
- Roman, G. C., T. K. Tatemichi, et al. (1993). "Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop." *Neurology* **43**(2): 250-60.
- Rusinek, H., M. J. de Leon, et al. (1991). "Alzheimer disease: measuring loss of cerebral gray matter with MR imaging." *Radiology* **178**(1): 109-14.
- Rusinek, H., S. De Santi, et al. (2003). "Regional brain atrophy rate predicts future cognitive decline: 6-year longitudinal MR imaging study of normal aging." *Radiology* **229**(3): 691-6.
- Schaltenbrand, G., H. Spuer, et al. (1970). "Electroanatomy of the corpus callosum radiation according to the facts of stereotactic stimulation in man." *Z Neurol* **198**(1): 79-92.
- Scheltens, P., D. Leys, et al. (1992). "Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological

- correlates." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **55**(10): 967-72.
- Schmidt, R. (1992). "Comparison of magnetic resonance imaging in Alzheimer's disease, vascular dementia and normal aging." *Eur J Neurol* **32**: 164-169.
- Sheline, Y. I., K. J. Black, et al. (1996). "Stereological MRI volumetry of the frontal lobe." *Psychiatry Res* **67**(3): 203-14.
- Simon, J. H., R. B. Schiffer, et al. (1987). "Quantitative determination of MS-induced corpus callosum atrophy in vivo using MR imaging." *AJNR Am J Neuroradiol* **8**(4): 599-604.
- Sjörger, H. (1950). "Twenty-four cases of Alzheimer's disease." *Acta Med. Scand.* **245**: 225-233.
- Smith, C. D., M. Malcein, et al. (1999). "MRI temporal lobe volume measures and neuropsychologic function in Alzheimer's disease." *J Neuroimaging* **9**(1): 2-9.
- Sowell, E. R., P. M. Thompson, et al. (2004). "Mapping Changes in the Human Cortex throughout the Span of Life." *The Neuroscientist* **10**(4): 372-392.
- Steinke, W., J. Mangold, et al. (1997). "Mechanisms of infarction in the superficial posterior cerebral artery territory." *J Neurol* **244**(9): 571-8.
- Swanson, R. A. and J. W. Schmidley (1985). "Amnesic syndrome and vertical gaze palsy: early detection of bilateral thalamic infarction by CT and NMR." *Stroke* **16**(5): 823-7.
- Swartz, R. H., S. E. Black, et al. (2002). "Cognitive impairment in dementia: correlations with atrophy and cerebrovascular disease quantified by magnetic resonance imaging." *Brain Cogn* **49**(2): 228-32.
- Takahashi, S., S. Higano, et al. (1997). "Correlation of lesions in the hippocampal region noted on MR images with clinical features." *Eur Radiol* **7**(2): 281-6.
- Tan, Y. L., B. H. Chen, et al. (1991). "Localization of functional projections from corpus callosum to cerebral cortex." *Chin Med J (Engl)* **104**(10): 851-7.
- Tatemichi, T. K. (1990). "How acute brain failure becomes chronic: a view of the mechanisms of dementia related to stroke." *Neurology* **40**(11): 1652-9.
- Teipel, S. J., H. Hampel, et al. (1998). "Dissociation between corpus callosum atrophy and white matter pathology in Alzheimer's disease." *Neurology* **51**(5): 1381-5.
- Teipel, S. J., H. Hampel, et al. (1999). "Region-specific corpus callosum atrophy correlates with the regional pattern of cortical glucose metabolism in Alzheimer disease." *Arch Neurol* **56**(4): 467-73.
- Terry, R. D., N. K. Gonatas, et al. (1964). "Ultrastructural Studies in Alzheimer's Presenile Dementia." *Am J Pathol* **44**: 269-97.
- Tigges, J., M. Tigges, et al. (1981). "Areal and laminar distribution of neurons interconnecting the central visual cortical areas 17, 18, 19, and MT in squirrel monkey (Saimiri)." *J Comp Neurol* **202**(4): 539-60.
- Tisserand, D. J., M. P. van Boxtel, et al. (2004). "A voxel-based morphometric study to determine individual differences in gray matter density associated with age and cognitive change over time." *Cereb Cortex* **14**(9): 966-73.
- Tomlinson, B. E., G. Blessed, et al. (1970). "Observations on brains of demented old people." *J. Neurol. Sci.* **11**: 205-242.
- Trojanowski, J. Q., M. L. Schmidt, et al. (1993). "Altered tau and neurofilament proteins in neurodegenerative diseases: diagnostic implications for Alzheimer's disease and Lewy body dementias." *Brain Pathol* **3**(1): 45-54.
- Turetsky, B., P. E. Cowell, et al. (1995). "Frontal and temporal lobe brain volumes in schizophrenia. Relationship to symptoms and clinical subtype." *Arch Gen Psychiatry* **52**(12): 1061-70.
- van Duijn, C. M., D. Clayton, et al. (1991). "Familial aggregation of Alzheimer's disease and related disorders: a collaborative re-analysis of case-control studies. EURODEM Risk Factors Research Group." *Int J Epidemiol* **20 Suppl 2**: S13-20.
- Vermersch, P., J. Roche, et al. (1996). "White matter magnetic resonance imaging hyperintensity in Alzheimer's disease: correlations with corpus callosum atrophy." *J Neurol* **243**(3): 231-4.
- Weis, S., K. Jellinger, et al. (1991). "Morphometry of the corpus callosum in normal aging and

- Alzheimer's disease." J Neural Transm Suppl **33**: 35-8.
- Yamanouchi, H., S. Sugiura, et al. (1990). "Loss of nerve fibres in the corpus callosum of progressive subcortical vascular encephalopathy." J Neurol **237**(1): 39-41.
- Yamanouchi, H., S. Sugiura, et al. (1989). "Decrease in nerve fibres in cerebral white matter in progressive subcortical vascular encephalopathy of Binswanger type. An electron microscopic study." J Neurol **236**(7): 382-7.
- Yamauchi, H., H. Fukuyama, et al. (1993). "Callosal atrophy parallels decreased cortical oxygen metabolism and neuropsychological impairment in Alzheimer's disease." Arch Neurol **50**(10): 1070-4.
- Yamauchi, H., H. Fukuyama, et al. (1993). "Callosal atrophy parallels decreased cortical oxygen metabolism and neuropsychological impairment in Alzheimer's disease." Arch Neurol **50**(10): 1070-4.
- Yamauchi, H., H. Fukuyama, et al. (2000). "Comparison of the pattern of atrophy of the corpus callosum in frontotemporal dementia, progressive supranuclear palsy, and Alzheimer's disease." J Neurol Neurosurg Psychiatry **69**(5): 623-9.
- Yamauchi, H., H. Fukuyama, et al. (1994). "Callosal atrophy in patients with lacunar infarction and extensive leukoaraiosis. An indicator of cognitive impairment." Stroke **25**(9): 1788-93.
- Yao, H., S. Sadoshima, et al. (1990). "Cerebral blood flow and oxygen metabolism in patients with vascular dementia of the Binswanger type." Stroke **21**(12): 1694-9.
- Ylikoski, R., T. Erkinjuntti, et al. (1992). "Correction for age, education and other demographic variables in the use of the Mini Mental State Examination in Finland." Acta Neurol Scand **85**(6): 391-6.
- Zhang, M. Y., R. Katzman, et al. (1990). "The prevalence of dementia and Alzheimer's disease in Shanghai, China: impact of age, gender, and education." Ann Neurol **27**(4): 428-37.

7. Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

AD	Alzheimer Demenz
ANOVA	Varianzanalyse („analysis of variance“)
APP	Amyloid β Vorläufer Protein
DSM IV	4. Auflage des Diagnostischen und Statistischen Manuals Psychiatrischer Störungen
EEG	Elektroencephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
HIV I/II	Human Immunodeficiency Virus Subtyp I und II
ICD-10	International statistical Classification of Diseases and related health problems, 10. Revision
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
MMST	Mini Mental Status Test
MRT	Magnetresonanztomographie
Pixel	Bildpunkt („picture element“)
VD	vaskuläre Demenz
Voxel	Volumenelement („volume element“)

8. Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1: Markierung des sulcus parietooccipitalis nach Bokde et al.....	25
Abbildung 2: Lappenzuordnung nach Bokde et al.....	26
Abbildung 3: Vermessung der grauen Substanz Teil 1.....	29
Abbildung 4: Vermessung der grauen Substanz Teil 2.....	30
Abbildung 5: Vermessung der grauen Substanz Teil 3.....	31
Abbildung 6: Methodik der Vermessung des Corpus callosum	33
Abbildung 7: Intrarater-Messfehlerverteilung der Messmethode der grauen Substanz	36
Abbildung 8: Interrater-Messfehlerverteilung der Messmethode der grauen Substanz	37
Abbildung 9: Regionale Verteilung der Atrophie der grauen Substanz.	40
Abbildung 10: Korrelation der Corpus callosum Fläche mit dem Volumen der parietalen grauen Substanz bei AD.....	43
Abbildung 11: Korrelation der Corpus callosum Fläche mit dem Volumen der temporalen grauen Substanz bei AD.....	44
Abbildung 12: Korrelation von MMST-Wert und Volumen der temporalen grauen Substanz bei AD	45
Abbildung 13: Korrelation von Volumen der parietalen grauen Substanz und Alter in der Kontrollgruppe.....	46
Mittelwert des Alters in Jahren	47

9. Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1: Patientendaten	21
Tabelle 2: Absolute Volumina des Gesamthirns und der grauen Substanz der einzelnen Lappen....	38
Tabelle 3: Normalisierte Volumina des Gesamthirns und der grauen Substanz der einzelnen Lappen	39
Tabelle 4: Absolute Flächen des Corpus callosum	42

10. Eigene Publikation zum Thema

Möller T., Born C., Reiser M. F. (2009) "Atrophie des Corpus callosum und des cerebralen Kortex bei der Alzheimer Krankheit und der vaskulären Demenz."
Der Nervenarzt 80 (1): S.54-61

11. Danksagung

Für die freundliche Überlassung des Themas und viele anregende Gespräche danke ich Prof. Dr. Harald Hampel.

Prof. Dr. Stefan Teipel danke ich für die motivierende, sehr angenehme, äußerst produktive und hoch effiziente Betreuung.

Marion Gigl danke ich für die orthographische und grammatikalische Korrekturlesung und ihre unerschöpfliche Geduld dabei.

Besonderer Dank gilt meinen Eltern Brigitte und Dr. Gerald Möller für die großzügige Unterstützung während der Arbeit und die vorausschauend gewährte Mobilität.

12. Lebenslauf

Scheffelstraße 20
69120 Heidelberg

Telefon: +49 6221 436366
E-Mail: to_moeller@web.de

Tobias Moeller

Persönliche Information Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: deutsch
Alter: 34 Jahre, Geburtstag 15.08.1974
Geburtsort: Kiel
Eltern: Brigitte Moeller geb. Maertins, Dr. Gerald Moeller (Chemiker)

Ausbildung

1981-1984	Grundschule	Tutzing
1984-1986	Gymnasium	Tutzing
1986-1987	Clay-Junior-High-School	Carmel, Indiana, USA
1987-1988	Gymnasium	Tutzing
1988-1994	Helmholtz Gymnasium	Heidelberg
1996-1998	Studium der Humanmedizin Ruprecht-Karls-Universität	Heidelberg
1998-2002	Ludwig-Maximilians-Universität Praktisches Jahr in den Bereichen Innere Medizin, Chirurgie und Psychiatrie	München

1994 Abitur, Leistungskurse: Mathematik/Physik
1998 Physikum
1999 1. Staatsexamen
2001 2. Staatsexamen
2002 3. Staatsexamen

Berufserfahrung

2003-2004 Arzt im Praktikum am radiologischen Zentrum des UKE Hamburg
Abteilung für diagnostische und interventionelle Radiologie
Professor Doktor Gerhard Adam

2004-2005 Account Manager Ausbildung Philips Medizin Systeme GmbH
Hamburg

2006- Vertriebsleiter MRT Region Nord Philips Medizin Systeme GmbH

Sprachkenntnisse Englisch fließend, Spanisch und Französisch Grundkenntnisse, großes Latein

Tätigkeiten neben dem Studium

1996: 5 monatiges Praktikum zum Erlernen molekularbiologischer
Grundtechniken. Microgenics Concord/San Francisco
1997 1 monatiges Praktikum im Bereich der pharmazeutischen klinischen
Studien Betreuung. Boehringer Mannheim Spanien / Barcelona
1999: 3 monatiges Praktikum Max-Planck-Institut für Biochemie Martinsried
Abt. Dr. Axel Ullrich

Ersatzdienst 1994-1995 Universität Heidelberg, Abt. für Sportmedizin

Hobbys Reisen, Photographie, Wind-/Kitesurfen, Snowboarden, Mountainbiken,
Leichtathletik