

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

**In vivo Volumetrie von Hippocampus und Amygdala  
bei Demenz vom Alzheimer-Typ und Mild Cognitive Impairment:  
Eine vergleichende multizentrische Studie mit  
Magnetresonanztomographie**

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

vorgelegt von  
Edgar Bendik  
Hermannstadt  
2009

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Harald Hampel

-----

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Klaus Tatsch

-----

Mitbetreuung durch  
den promovierten  
Mitarbeiter: Dr. Michael Ewers

Dekan: Herr Prof. Dr.Dr.h.c. Maximilian Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen  
Prüfung: 10.12.2009

<b>1. Einleitung .....</b>	<b>5</b>
1.1 Geschichte, Bedeutung und Epidemiologie der Alzheimer Demenz (AD) .....	5
1.2 Klinisches Bild der AD .....	6
1.3 Klinische Diagnosekriterien der AD .....	8
1.4 Histopathologische Veränderungen bei AD.....	12
1.5 Klinisches Bild, Diagnose und pathologische Veränderungen des Mild Cognitive Impairment (MCI) .....	17
1.6 Physiologische Bedeutung und Funktion des Hippocampus .....	22
1.7 Physiologische Bedeutung und Funktion der Amygdala .....	23
1.8 Darstellung der Demenz vom Alzheimer Typ und der MCI – Diagnose in der bisherigen MRT-Bildgebung.....	23
1.9 Zielsetzung und Fragestellung .....	27
<b>2. Patienten und Methoden.....</b>	<b>29</b>
2.1 Das Kompetenznetz Demenzen .....	29
2.2 Patientenrekrutierung zum ersten Untersuchungszeitpunkt der Studie.....	29
2.3 Bilddatengewinnung und -prozessierung .....	33
2.4 Methode der manuellen MRT-volumetrischen Vermessung .....	35
2.4.1. Manuelle Volumetrie des Hippocampus .....	35
2.4.2 Manuelle Volumetrie der Amygdala.....	38
2.5 Statistische Auswertung .....	40
<b>3. Ergebnisse .....</b>	<b>42</b>
3.1 Klinische Charakteristika der Untersuchungsgruppen .....	42
3.2 Ergebnisse der Volumetrie .....	45
3.2.1 Hippocampusvolumen gepoolt über alle Zentren .....	45
3.2.2 Amygdala über alle Zentren .....	46
3.2.3 Ergebnisse der Volumetrie von Hippocampus und Amygdala in sechs einzelnen Zentren .....	49
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>54</b>
4.1 Ergebniszusammenfassung .....	54
4.2 Volumetrische Unterschiede des Hippocampus zwischen MCI und AD auf multizentrischer Ebene .....	55
4.3 Unterschiede im Volumen der Amygdala zwischen MCI und AD auf multizentrischer Ebene .....	61
4.4 Prüfung der volumetrischen Ergebnisse auf einen Zentrumseffekt .....	64

4.5 Vergleich der volumetrischen Resultate zwischen den Zentren .....	66
4.7 Aufbau unserer Querschnittsstudie und Methodik.....	69
4.8 Ausblick und Bedeutung longitudinaler Studien .....	71
<b>5. Zusammenfassung.....</b>	<b>75</b>
<b>6. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>78</b>
<b>7. Anhang .....</b>	<b>104</b>
7.1 Abkürzungverzeichnis.....	104
7.2 Verzeichnis der verwendeten Tabellen .....	107
7.3 Verzeichnis der verwendeten Abbildungen .....	108
<b>8. Danksagung.....</b>	<b>111</b>
<b>9. Lebenslauf .....</b>	<b>112</b>

## **1. Einleitung**

### **1.1 Geschichte, Bedeutung und Epidemiologie der Alzheimer Demenz (AD)**

Unter einer Demenz bzw. einem demenziellen Syndrom versteht man eine durch eine Hirnerkrankung erworbene, fortschreitende Beeinträchtigung der kognitiven bzw. geistigen Leistungsfähigkeit. Je nach Ätiologie der Demenz kann es zu einer Beeinträchtigung von Gedächtnis und Denkvermögen, Motorik, Sprache, zu Persönlichkeitsveränderungen sowie Schwierigkeiten bei der Bewältigung alltäglicher Aufgaben kommen (WHO, 1993). Im Rahmen einer Demenz beobachtet man folglich einen Verlust bereits erworbener Fähigkeiten.

Es lassen sich primäre und sekundäre Demenzformen unterscheiden. Die primären Formen, die ca. 80 bis 90% (Ebert, 1998) aller Demenzen ausmachen, reichen von der Alzheimer-Demenz (AD) über weitere irreversible degenerative Hirnerkrankungen wie vaskuläre Demenz, Morbus Pick (=frontotemporale Demenz), Lewy-Körperkrankheit, Morbus Parkinson bis hin zu Chorea Huntington. Der sekundäre Formenkreis demenzieller Syndrome umfasst Erkrankungen mit teilweise oder sogar vollständig reversiblen Ätiologien wie Hydrozephalus, Enzephalitis, posttraumatische, subdurale Hämatome oder auch Hirntumoren. Diese letztgenannten sekundären bzw. symptomatischen Demenzformen machen lediglich ca. 10 bis 20% (Ebert 1998) aller Demenzen aus.

Die AD stellt mit einem Anteil von ca. 60 bis 70% an allen Demenzformen die weitaus häufigste Erkrankung aus dem Kreis dementieller Erkrankungen dar. Schon im Jahre 1906 wurden durch den Histopathologen und Psychiater Alois Alzheimer, mit seiner Schilderung der Krankengeschichte der Patientin Auguste D., die klinische Symptomatik der AD und die histopathologisch festgestellten morphologischen Veränderungen dieser Erkrankung, wie die extra- und intrazellulären Plaques sowie die Neurofibrillen, erstmals eingehend erforscht und dargestellt (Alzheimer, 1911).

Allein in Deutschland leiden ca. 700.000 bis zu einer Millionen Menschen an AD (Bickel et al., 2000). Schätzungen der Anzahl von weltweit an AD erkrankten Patienten belaufen sich aktuell auf ca. 26 Millionen Menschen (Brookmeyer et al., 2007). Unter den AD-Patienten zeigen Frauen eine höhere Erkrankungsrate, was wohl größtenteils darauf zurückzuführen ist, dass Frauen meist ein höheres Alter erreichen als Männer und damit die Wahrscheinlichkeit

größer ist die Erkrankung zu entwickeln (Gao et al., 1998, Launer et al., 1999, Mahlberg et al., 2005).

Die Prävalenz der AD ist von einer deutlichen Altersabhängigkeit gekennzeichnet und beträgt vor dem 65. Lebensjahr weniger als 0,1%, steigt dann aber in der Bevölkerungsgruppe der über 65-jährigen auf ca. 8-10% (Bickel et al., 2001). Insgesamt erhöht sich die Prävalenz ab dem 65. Lebensjahr stetig, sodass sie bei den über 90jährigen eine Marke von ca. 40% bis zu 50% erreicht (Kokmen 1989, Jorm et al., 1998, Bickel et al., 2000). Schon zu Beginn der 90er Jahre stellte die AD in Deutschland und anderen westlichen Industrieländern die häufigste Ursache für Pflegebedürftigkeit im höheren Alter dar (Welch et al., 1992). Unter diesem Aspekt und aufgrund der zunehmenden Lebenserwartung der Bevölkerung und der damit in den nächsten Jahren und Jahrzehnten zu erwartenden demographischen Entwicklung hin zu einer älteren Gesellschaft, gewinnt die AD mehr und mehr als Volkskrankheit an Bedeutung. Berechnungen von Experten gehen dahin, dass die Zahl der an AD erkrankten Patienten in Deutschland in den nächsten fünfzig bis hundert Jahren die zwei Millionen Marke überschreiten kann (Bickel et al., 2001).

Im Rahmen der Demenzforschung wurde unter der Bezeichnung Mild Cognitive Impairment (MCI) bzw. leichte kognitive Störung (LKS) ein klinisches Syndrom mit erhöhtem Risiko der späteren Erkrankung an der AD identifiziert. Personen mit MCI sind zwar noch nicht dement, weisen aber leichte kognitive Störungen auf (Petersen et al., 2004). Da wir in unserer Studie die beiden Syndromdiagnosen MCI und milde AD auf multizentrischer Ebene mit Hilfe der Magnetresonanztomographie (MRT) anhand der regionenspezifischen cerebralen Atrophie vergleichen, soll zunächst auf die Symptome, Diagnosekriterien und histopathologische Veränderungen von AD und MCI eingegangen werden.

## **1.2 Klinisches Bild der AD**

Die Symptomatik der AD entwickelt sich in den Anfängen der Erkrankung zunächst sehr langsam und schleichend, ist aber im weiteren Verlauf deutlich progredient (Zec 1993). Zu Beginn der Erkrankung ist vor allem eine Störung des episodischen Gedächtnisses kennzeichnend (Petersen et al., 1994). In zunehmendem Maße kommt es mit Progredienz der Erkrankung zu kognitiven Defiziten, im Rahmen derer eine fortschreitende Einschränkung höherer kortikaler Funktionen beobachtet werden kann (Reisberg et al., 1992). Im Vordergrund stehen, wie Studien ergeben haben, fast immer Störungen des

Kurzzeitgedächtnisses, die zusätzlich von Defiziten im Bereich der Konzentration und Aufmerksamkeit begleitet werden (Welsh et al., 1991, Bondi et al., 1994, Linn et al., 1995). Diese Symptomatik erklärt sich u.a. aus den AD-typischen pathologischen Veränderungen zunächst in der Region des Hippocampus (Jodar Vicente et al., 2001). Die Betroffenen können im weiteren Krankheitsverlauf zunehmende Orientierungsstörungen entwickeln, sowohl in der räumlichen als auch zeitlichen Dimension aber auch in der Orientierung zur eigenen Person. Zusätzlich können zum Teil auch Einschränkungen visuokonstruktiver Leistungen und des räumlichen Vorstellungsvermögens beobachtet werden (Erhardt et al., 1999). All diese Symptome und Störungen führen, wenn sie zur Ausprägung kommen, in fortschreitendem Maße zu Einschränkungen der Alltagskompetenz und des Realitätsbezugs.

Diese Schwierigkeiten können zum Teil auch von sprachlichen Störungen begleitet werden die sich zunächst vor allem in der Wortfindung oder auch in Wortumschreibungen äußern. Ergänzend können dann im weiteren Verlauf unter anderem grammatikalische Fehler, Wortverwechslungen sowie erhebliche Störungen des Sprachverständnisses auftreten. All die beschriebenen sprachlichen Störungen führen beim Betroffenen zu einer Verminderung der Spontansprache (Berg et al., 1994).

Typisch sind zudem Verhaltensstörungen, die sich in mannigfaltiger Weise äußern und zum Teil auf die Beteiligung der Amygdala am pathologischen Prozess der AD zurückgeführt werden können. Neben Störungen der Kritik- und Urteilsfähigkeit zeigen die Patienten häufig aggressives Verhalten, auf verbaler und auch physischer Ebene sowie Angststörungen. Auch psychotische Symptome mit Wahnerleben wie Verfolgungswahn, aber auch illusionäre Verkennungen wie Personenverkennungen lassen sich feststellen (Finkel et al., 1996). Die beschriebenen akzessorischen psychopathologischen Symptome unterliegen im Gegensatz zur kognitiven Symptomatik häufiger deutlichen Schwankungen (Reisberg et al., 1992, Devanand et al., 1997).

Mit dem Fortschreiten der Erkrankung sind die Patienten im Spätstadium meist nicht mehr in der Lage das Leben selbstständig zu bewältigen und bedürfen fremder Hilfe und Pflege, um die Aufgaben des täglichen Lebens, wie Essen, Ankleiden, Toilettengang und Hygiene des eigenen Körpers zu erledigen (Reisberg, 1988). Aufgrund der verstärkt auftretenden Immobilität werden die Betroffenen zunehmend bettlägerig, verlieren Gewicht und erkranken nicht selten, unter anderem als Folge von Aspiration, an Pneumonien, was nach

Studienergebnissen auch die häufigste unmittelbare Todesursache für Patienten in diesem fortgeschrittenen Stadium darstellt (Berg et al., 1994). Aber auch andere Infektionskrankheiten, beispielsweise ausgehend von infizierten Dekubitalulcera der oft bettlägerigen Patienten, können hier häufige Todesursachen sein (Reisberg et al., 1996 b).

Die Überlebenszeit für Patienten, die an AD erkrankt sind, liegt bei den 65- bis 80-Jährigen ab dem Zeitpunkt des Auftretens der ersten Symptome bzw. Diagnosestellung bei ca. acht Jahren (Häfner 1990).

### 1.3 Klinische Diagnosekriterien der AD

Im klinisch diagnostischen Vorgehen zur Erkennung einer Demenz erfolgt zunächst eine syndromale Diagnose eines Demenz-Syndroms, der sich dann die entsprechende ätiologische Zuordnung anschließt, wie AD, vaskuläre Demenz, frontotemporale Demenz oder Lewy-body Demenz, usw.. Die klinische Diagnose eines demenziellen Syndroms kann anhand der Kriterien der beiden diagnostischen Kataloge DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, American Psychiatric Association 1994) und ICD-10 (WHO, 1993) erfolgen. Die Kriterien des ICD-10 Katalogs (siehe Tabelle 1) haben wir auch in unserer Studie verwendet.

**Tabelle 1: Kriterien der ICD-10 zur Diagnose einer Demenz**

- |  |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"><li>1. Beeinträchtigung des Gedächtnisses und Defizite weiterer höherer kortikaler Funktionen</li><li>2. Defizite in den Aktivitäten des täglichen Lebens</li><li>3. Ausschluss von qualitativen Bewusstseinsstörungen</li><li>4. Dauer der Symptome mindestens seit 6 Monaten</li></ol> |
|--|

Die anschließende spezielle, nosiologisch ätiologische Zuordnung zur AD kann anhand der Diagnosekriterien von ICD-10, DSM-IV sowie den NINCDS-ADRDA-Kriterien (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer`s Disease and Related Disorders Association, siehe Tabelle 2) (McKahn et al., 1984) erfolgen, die für wissenschaftliche Zwecke und Studien häufig verwendet werden. Die NINCDS-ADRDA-Kriterien wurden auch in unserer Studie zur Diagnostik der AD angewendet.

In histopathologischen Studien in denen die NINCDS-ADRDA-Kriterien auf ihre Validität untersucht wurden steht einer hohen Sensitivität (von 92% bzw. 95%) eine mäßige Spezifität (65% bzw. 79%) gegenüber (Kukull et al., 1990, Lopez et al., 1999).



Die fehlende quantitative Definition der klinischen Diagnosekriterien sowie ihre Operationalisierung im klinischen Alltag vergegenwärtigen die Problematik der klinischen in vivo Diagnostik der AD. Eine definitive Diagnose der AD, insbesondere in ihren frühen Stadien, kann im Moment nach wie vor mit absoluter Sicherheit nur post mortem anhand der typischen neuropathologischen Veränderungen gestellt werden, auf die im folgenden Abschnitt eingegangen werden soll. Die Unsicherheit klinischer Diagnosekriterien zeigt die Notwendigkeit der Einführung und Validierung von Biomarkern, beispielsweise mit Hilfe der Bildgebung, für die Früherkennung bzw. Sicherung der Diagnose der AD bereits zu Lebzeiten der Patienten.

**Tabelle 2: NINCDS-ADRDA-Kriterien zur Diagnostik der AD (McKahn et al., 1984)**

<p>1. Klinische Kriterien für die Diagnose einer <b>wahrscheinlichen</b> AD:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Durch klinische Untersuchung diagnostizierte Demenz, festgehalten durch den MMST, die Blessed-Demenz-Skala oder eine ähnliche Untersuchung und durch neuropsychologische Tests bestätigt</li><li>• Defizite in zwei oder mehr kognitiven Bereichen</li><li>• Keine Bewusstseinsstörung</li><li>• Progrediente Verschlechterung von Gedächtnis und anderen kognitiven Bereichen</li><li>• Auftreten zwischen dem 40. und 90. Lebensjahr, am häufigsten nach dem 65. Lebensjahr</li><li>• Ausschluss anderer systemischer oder hirngorganischer Erkrankungen, die ihrerseits die progredienten Störungen von Gedächtnis und Kognition erklären könnten.</li></ul>
<p>2. Die Diagnose einer <b>wahrscheinlichen</b> AD wird gestützt durch:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Progrediente Verschlechterung spezifischer kognitiver Leistungen wie Sprache (Aphasie), motorische Fertigkeiten (Apraxie) und Wahrnehmung (Agnosie)</li><li>• Beeinträchtigung in Aktivitäten des Alltags und Verhaltensänderungen</li><li>• Positive Familienanamnese ähnlicher Erkrankungen, vor allem wenn sie neuropathologisch nachgewiesen wurden</li><li>• Zusatzuntersuchungen:<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Liquorbefund normal in den Standarduntersuchungen</li><li>➤ Normales oder lediglich unspezifisch verändertes EEG, z.B. in Form vermehrten Auftretens langsamer Wellen</li><li>➤ Nachweis einer progressiven zerebralen Atrophie in wiederholt durchgeführten CT-Untersuchungen</li></ul></li></ul>
<p>3. Weitere unterstützende Befunde, wenn andere Demenzursachen ausgeschlossen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Plateaus im Verlauf der Erkrankung</li><li>• Begleitsymptome wie Depression, Schlaflosigkeit, Wahnvorstellungen, Katastrophenreaktion mit verbalen, emotionalen oder physischen Erregungszuständen, sexuelle Störungen, Inkontinenz und Gewichtsverlust</li><li>• Krampfanfälle in fortgeschrittenen Stadien</li><li>• Neurologische Auffälligkeiten bei einigen Patienten, besonders im fortgeschrittenen Stadium, einschließlich motorischer Symptome wie erhöhter Muskeltonus, Myoklonus oder Gangstörungen</li><li>• Altersentsprechend unauffällige CT</li></ul>

4. Kriterien die die Diagnose einer **wahrscheinlichen** AD unsicher oder unwahrscheinlich machen:

- Ein plötzlicher Beginn
- Fokale neurologische Zeichen wie Hemiparese, Sensibilitätsstörungen, Gesichtsfeldausfälle und Koordinationsstörungen im frühen Stadium
- Krampfanfälle oder Gangstörungen zu Beginn oder in der Anfangsphase der Krankheit

5. Die klinische Diagnose einer **möglichen** AD kann erfolgen:

- Auf der Grundlage eines demenziellen Syndroms in Abwesenheit anderer neurologischer, psychiatrischer oder systemischer Erkrankungen, die eine demenzielle Erkrankung verursachen können und bei Abweichung vom typischen Bild, hinsichtlich des Beginns, der Symptome oder des Verlaufs
- Bei Vorliegen einer zweiten systemischen oder zerebralen Erkrankung, die zwar für sich genommen eine Demenz verursachen kann, die sich aber im speziellen Fall nicht ausreichend erklären lässt.
- In wissenschaftlichen Untersuchungen, wenn eine isolierte, schrittweise progrediente, schwere Beeinträchtigung beim Fehlen anderer identifizierbarer Ursachen besteht.

6. Diagnosekriterien für eine **gesicherte** AD sind:

- Die klinischen Kriterien für eine wahrscheinliche AD und entsprechende histopathologische Befunde in der Biopsie/Autopsie

7. Die Klassifikation der AD für wissenschaftliche Zwecke sollte Merkmale bestimmen, die eventuell Subtypen der Erkrankung differenzieren:

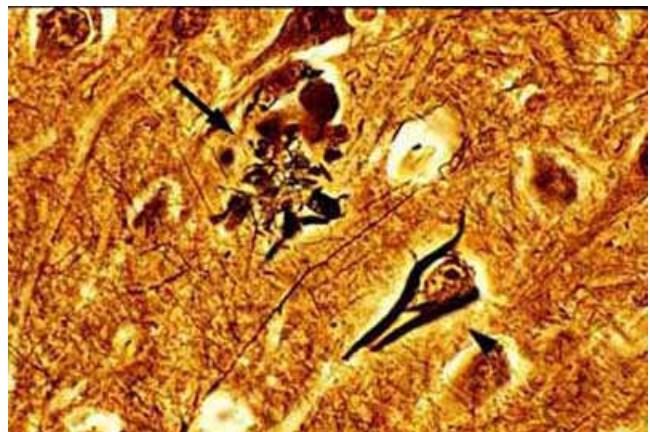
- Familiäres Vorkommen
- Beginn vor dem 65. Lebensjahr
- Vorliegen einer Trisomie 21
- Gemeinsames Auftreten mit anderen relevanten Erkrankungen wie z.B. Morbus Parkinson

## 1.4 Histopathologische Veränderungen bei AD

Neuropathologische Veränderungen lassen sich schon sehr früh im Krankheitsverlauf der AD finden und treten bereits deutlich vor Manifestation erster klinischer Symptome, zum Teil mehrere Jahre vor diesen auf (Grady et al., 1988, Teipel et al., 2003), unter Bevorzugung der Strukturen des medialen Temporallappens.

Die neuropathologische Diagnostik der AD hat zwar aufgrund zahlreicher biochemischer und molekularbiologischer Studien in den letzten Jahren und Jahrzehnten große Fortschritte gemacht, die Veränderungen sind in ihrem Auftreten und den pathophysiologischen Abläufen in ihrer gesamten Komplexität aber keineswegs vollständig aufgeklärt. Insbesondere die molekularen Ursachen der AD-Pathologie bedürfen weiterer Abklärung (Stadelmann et al., 1998, Stadelmann et al. 1999, Behl et al., 2000).

Zu den zentralen histopathologischen Charakteristika der AD zählen die senilen Plaques (SP) und die neurofibrillären Veränderungen (NFV) (Alzheimer 1911, Neve et al., 1998, Spillantini et al., 1998). Derartige pathologische Veränderungen sind in post mortem Studien allerdings auch in den Gehirnen von älteren, nicht an einer Demenz erkrankten Personen gefunden worden (Braak et al., 1991, Oyama et al., 1991, Zhan et al., 1994). Es wurde beispielsweise von Fällen berichtet, bei denen sich in den Gehirnen eine hohe Dichte an Plaques fand obwohl keine AD vorlag (Katzman et al., 1988). Entscheidend ist jedoch die Menge der auftretenden pathologischen Veränderungen. Daher wird nach histopathologischen Diagnosescores, den sog. CERAD-Kriterien bzw. NIA-Reagan-Kriterien (Khachaturian, 1985, Mirra et al., 1993, Jellinger et al., 1998), für eine hinreichende post mortem Diagnose der AD eine alterskorreliert erhöhte Anzahl an neurofibrillären Veränderungen und Plaques in Kombination mit klinischer Symptomatik gefordert.



**Abbildung 1: Mit Silber fixierte Darstellung eines senilen Plaques mit Amyloidkern (Pfeil) und cytoplasmatischer neurofibrillärer Bündel (Pfeilspitze);  
Quelle: [www.smbs.buffalo.edu/pth600/IMC-Path/y2case/y2ans21.htm](http://www.smbs.buffalo.edu/pth600/IMC-Path/y2case/y2ans21.htm)**

## **Senile Plaques (SP)**

Bei den SP (siehe Abbildung 1) handelt es sich um verdickte, extrazelluläre Proteinablagerungen, die neben cerebralem Kortex, Thalamus und Striatum vor allem in den Strukturen des medialen Temporallappens Hippocampus und Amygdala vorkommen (Braak et al., 1996). Die Hauptkomponente der SP stellt, nach dem in der Literatur als Amyloidhypothese bekannten Modell, das bereits in einigen Laborstudien als neurotoxisch eingestufte fibrilläre  $\beta$ -Amyloid (A $\beta$ -Fragmente 1-42) dar, das Ergebnis einer gestörten enzymgesteuerten proteolytischen Spaltung des Amyloid-Precursor-Proteins (APP) (Kang et al., 1987, Golde et al., 1990). Mutationen des APP-Gens können zu einer verstärkten Spaltung des APP führen, was dann wieder zu einer vermehrten Bildung und Ablagerung der nur sehr schwer löslichen A $\beta$ -Fragmente 1-42 zur Folge hat (Selkoe 1999). Die Bildung und Ablagerung des  $\beta$ -Amyloids stellt nach Studienergebnissen ein zentrales Ereignis in der Pathophysiologie der AD dar (Selkoe, 2000). Neben der direkt oxidativ-toxischen Wirkung des  $\beta$ -Amyloids kommt es im Zuge der Amyloid- bzw. Plaquebildung zusätzlich durch Aktivierung von Mikroglia und Astrozyten zur Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine wie Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-6 (IL-6) und Tumor-Nekrose-Faktor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) (Hampel et al., 1995, Akiyama et al., 2000). Dies bewirkt im Rahmen einer inflammatorischen Kaskade, die Störung der Integrität der neuronalen Zellmembran und damit eine Zellzerstörung.

Die Menge des an diesem Prozess beteiligten  $\beta$ -Amyloids kann bei AD im Vergleich zu gesunden Alterskontrollen auf das bis zu dreifache ansteigen (McLean et al., 1999, Wilson et al., 1999, Wang et al., 1999). So ist anzunehmen, dass das  $\beta$ -Amyloidprotein aufgrund seiner Neurotoxizität am bei der AD festgestellten progredienten Synapsenverlust (Walsh et al., 2002) und der Neuronendegeneration (Bayer et al., 2001) beteiligt ist.

Die für die beschriebenen Abläufe ursächlichen Defekte des APP-Gens auf Chromosom 21 und auch weitere Mutationen, wie die des Präsenilin-1 und -2 Gens (PS-1/-2) auf Chromosom 14 bzw. Chromosom 1 (Masters et al., 1981, Beyreuther et al., 1991, Li et al., 1995, Lendon et al., 1997), konnten ätiologisch bei der familiären Form der AD (FAD) nachgewiesen werden, von der ca. 5-10% aller AD-Patienten betroffen sind. Diese Form der AD, deren Erkrankungsbeginn oft bereits vor dem 65. Lebensjahr liegt, wird autosomal dominant vererbt. Defekte im Bereich der Präsenilin-1 und -2 Gene gehen nach übereinstimmenden Befunden ebenfalls mit einer vermehrten Bildung und Akkumulation der A $\beta$ 1-42-Peptide einher (Scheuner et al., 1996, Lemere et al., 1996, Mann et al., 1996, Holcomb et al., 1998). Ob die

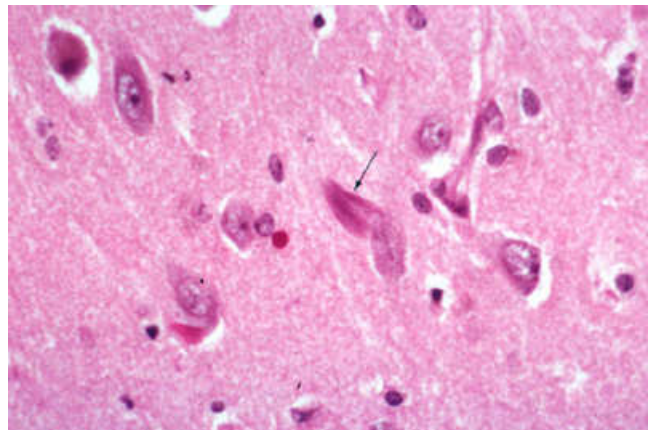
geschilderten Veränderungen, die sich im Rahmen einer FAD finden lassen, auch in ausreichendem Maße auf die Pathophysiologie der sporadischen Fälle der AD, die ja ca. 90% der AD-Patienten betreffen (Kowalska et al., 2003), übertragen werden können, lässt sich momentan nicht hinreichend beurteilen und ist Gegenstand kontroverser Diskussionen.

Im Hinblick auf die genetische Prädisposition für die Entwicklung einer AD spielt neben den genannten genetischen Veränderungen, vor allem das Gen des Apolipoprotein E (ApoE) auf Chromosom 19 eine wichtige Rolle. Für dieses Cholesterintransportprotein das im zentralen Nervensystem vor allem von Astrozyten exprimiert wird, lassen sich die drei Hauptallele  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  und  $\epsilon 4$  finden. Von diesen ist das  $\epsilon 4$ -Allel bei sporadischer AD überdurchschnittlich häufig vertreten (Rebeck et al., 1993) und ist als Risikofaktor für die AD eingestuft worden. Zudem postulieren einige Studien ein deutlich herabgesetztes Erkrankungsalter bei Trägern dieses Allels (Levy-Lahad 1996, Dal Forno et al., 1996, Blacker et al., 1998). Pathophysiologisch wird für das Vorhandensein des ApoE  $\epsilon 4$ -Allels in homozygoter oder auch nur in heterozygoter Erscheinung eine vermehrte Aggregation des  $\beta$ -Amyloids (Schmechel et al., 1993, Ma et al., 1994, Berg et al., 1998) bzw. eine verminderte Eliminierung dieses neurotoxischen Proteins vermutet.

### **Neurofibrilläre Veränderungen**

Die wie die senilen Plaques bzw. die  $\beta$ -Amyloid-Pathologie zur Neuronendegeneration beitragenden neurofibrillären Veränderungen lassen sich insbesondere im Entorhinalkortex, den Raphe-Kernen des Hirnstamms sowie wiederum im Hippocampus und der Amygdala nachweisen (Arriagada et al., 1992, Braak et al., 1993). Zu ihnen zählen die neuritischen Plaques (NP), die amyloidhaltig sind und im Zuge der Neuronendegeneration entstehen, die Neuropilfäden (NF) und der Hauptanteil der neurofibrillären Veränderungen, die neurofibrillären Bündel (NFB). Im Hinblick auf die Spezifität für die AD zeigt sich für die neurofibrillären Veränderungen ein durchaus zwiespältiges Bild. Einerseits haben die Ergebnisse mancher Untersuchungen dargelegt, dass NFBs (siehe Abbildung 1 und 2) eine Korrelation mit dem Auftreten und dem Schweregrad der Demenz bzw. dem Ausmaß der kognitiven Beeinträchtigung zeigen können (Oyama et al., 1991, Yamaguchi et al., 1992). Andererseits konnten die NFBs auch bei anderen Erkrankungen wie der postenzephalitischen Parkinson-Erkrankung (Greenfield et al., 1953) oder der subakuten sklerosierenden Panenzephalitis (Mandybur et al., 1977) gefunden werden.

Hauptbestandteil dieser neurofibrillären Veränderungen sind die gepaarten helikalen Filamente (PHF) (Kidd, 1963, Terry, 1963), die sich ihrerseits aus Neurofilamenten, Ubiquitin, A $\beta$ - und Tau-Protein zusammensetzen (Spillantini et al. 1998). Teile dieser PHF, vor allem das Tau-Protein, sind hyperphosphoryliert (Grundke-Iqbal et al., 1986, Goedert et al., 1991) und können intrazellulär im neuronalen Zytoplasma als neurofibrilläre Bündel, in dystrophischen Neuriten in Gestalt neuritischer Plaques oder in Dendriten kortikaler Neurone akkumulieren, wo sie als Neuropilfäden bezeichnet werden (Braak et al., 1986). Studienergebnisse haben gezeigt, dass die hyperphosphorylierten Bestandteile der PHF ihre Bindungsfähigkeit an Mikrotubuli und damit ihre neuronal stabilisierende Funktion verlieren können (Trojanowski et al., 1995, Delacourte et al., 1999, Iqbal et al., 2000). Dies kann beispielsweise eine Unterbrechung des axonalen Transports mit neuronaler Dysfunktion und irreversibler neuronaler Degeneration zur Folge haben (Lindwall et al., 1984). Bei Vorhandensein von NFBs konnte ein bis dreifach erhöhtes Zelltodrisiko nachgewiesen werden (Lassmann et al., 1995). Nach Zerfall der Neurone bleiben die veränderten Tau-Proteine als sog. „ghost tangles“ fibrillenartig im Extrazellularraum im Neuropil bestehen.



Für die beschriebenen neurodegenerativen Veränderungen schlagen Braak et al. ein im Verlauf regionenspezifisches

Fortschreiten vor (Braak et al., 1991). Diese progrediente Entwicklung lässt sich, vor allem für die neurofibrillären

**Abbildung 2: Darstellung neurofibrillärer Bündel (Pfeil) in HE-Färbung; Quelle: [www.smbs.buffalo.edu/pth600/IMC-Path/y2case/y2ans21.htm](http://www.smbs.buffalo.edu/pth600/IMC-Path/y2case/y2ans21.htm)**

Veränderungen, histopathologisch nach Braak in sechs Stadien gliedern. Nach ihrer Hypothese zeigen in den Stadien I und II vor allem die cholinergen Neurone des basalen Vorderhirns aber auch der transentorhinale Kortex eine hohe NFB-Dichte zu diesem frühen Zeitpunkt. Im Stadium III und IV, in dem klinisch erst eine dementielle Symptomatik festgestellt werden kann (Valk et al., 2002, Förstl et al., 2003), sind kortikale und subkortikale Areale des limbischen Systems beteiligt und hier vor allem der Hippocampus und die Amygdala. Insbesondere in den Pyramidenzellen der CA-1 Region und des Subiculus lassen sich zahlreiche NFBs finden. Die Stadien III und IV entsprechen nach Braak der klinischen Progression einer leichten zu einer schweren Demenz (Braak et al., 1996). In den Stadien V und VI haben die degenerativen Prozesse schließlich auch neokortikale Regionen erreicht,

darunter vor allem kortikale Assoziationsareale, wobei in diesem Endstadium die höchste NFB-Dichte im enthorhinalen Kortex sowie im Hippocampus beobachtet wurde (Arnold et al., 1991).

## **Neuronenverlust**

Die, durch die pathologischen Veränderungen hervorgerufene Neuronendegeneration (Lindwall et al., 1984, Delacourte et al., 1999, Bayer et al., 2001, Walsh et al., 2002), bewirkt Volumenverluste bestimmter Hirnregionen durch Zellschrumpfung bzw. Zelluntergang im Sinne einer Atrophie. Dieser Untergang neuronaler Zellen, der zur Atrophie bzw. Volumenminderung des Gehirns führt, stellt eine der zentralen Stufen im histopathologischen Prozess des irreversiblen, neuronalen Funktionsverlustes dar (Gomez-Isla et al., 1997). Hier liegt ein wichtiger Ansatzpunkt um mit Hilfe der Bildgebung eine frühe in vivo Diagnose der AD zu ermöglichen und die atrophischen Veränderungen der AD entsprechend darzustellen. Vor allem dem Volumen der Gehirnbestandteile des medialen Temporallappens, wie Amygdala und Hippocampus (Frisoni et al., 2006) sollte als Biomarker, mit der Methode der strukturellen MRT große Aufmerksamkeit geschenkt werden, da diese beiden Areale sehr früh, vor Auftreten des klinischen Bildes, von den atrophischen Prozessen betroffen sind (Gosche et al., 2002). Der Zelluntergang und der Synapsenverlust, dessen stärkste Ausprägung sich nach einigen Studienergebnissen im temporalen Hirnbereich abgrenzen lässt, korrelieren im Krankheitsverlauf (Scheff et al., 1993, Clinton et al., 1994) nach einigen Studienergebnissen mit den kognitiven Veränderungen bei AD (DeKosky et al., 1990, Terry et al., 1991, McGeer et al., 1994). Insbesondere die Atrophie des Hippocampus wird dabei als Ursache für die allmählichen Gedächtnisdefizite zu Beginn der Erkrankung vermutet (Jodar Vicente, 2001). Unklar bleibt bisher allerdings noch ob die neuronalen Zellen durch Apoptose oder in einem nekrotischen Prozess zu Grunde gehen bzw. schrumpfen (Lassmann et al., 1995, Stadelmann et al., 1998, Selznick et al., 1999, Behl et al., 2000).

Passend zu den regionenspezifischen Veränderungen bei AD konnte als Korrelat in neurochemischen Studien eine um 58 - 90% reduzierte Aktivität der Cholinacetyltransferase, dem Enzym zur Herstellung von Acetylcholin, insbesondere im Hippocampus, aber auch in weiteren temporalen, frontalen und parietalen Regionen nachgewiesen werden. In diesem Zusammenhang wurde auch ein Verlust cholinergischer Neurone vor allem in den Strukturen des temporalen Kortex festgestellt (Hansen et al., 1988, Geula 1996, Geula et al., 1998). Das



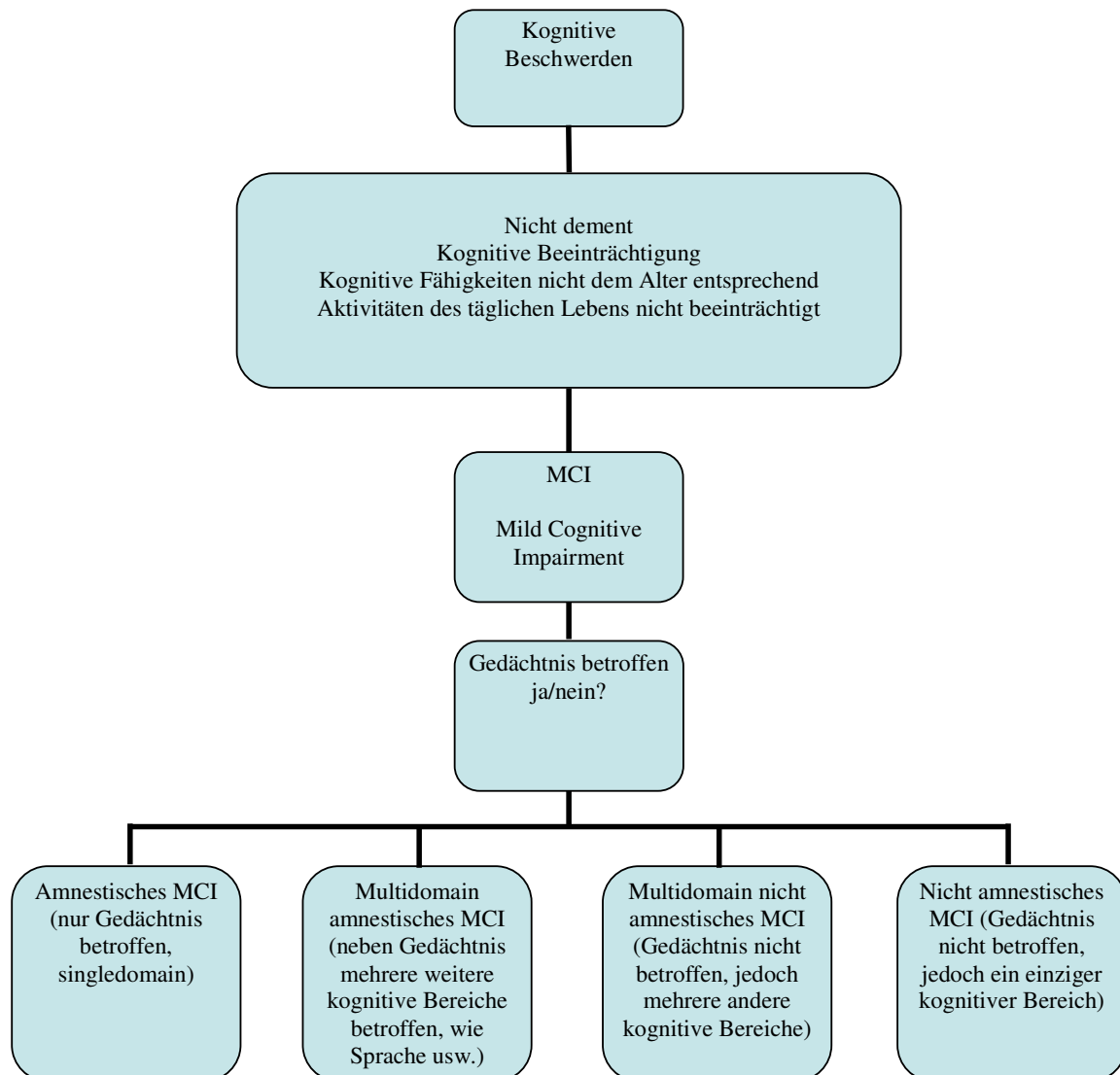
cholinerge Transmittersystem spielt eine wichtige Rolle für die kognitiven Abläufe und die neuronalen Verbindungen vor allem des limbischen Systems (Francis et al., 1999). Das hieraus resultierende cholinerge Defizit stellt bereits einen Ansatzpunkt, in der bisher nur symptomatischen Therapie mit Anticholinergika dar.

### **1.5 Klinisches Bild, Diagnose und pathologische Veränderungen des Mild Cognitive Impairment (MCI)**

Im Gegensatz zur AD steht Mild Cognitive Impairment (MCI) als Syndrom für eine Risikogruppe von Patienten, die sich zwischen einem Zustand der Gesundheit mit normaler kognitiver Funktion und einem Zustand mit beginnender bzw. wahrscheinlicher Demenz befinden. MCI-Patienten zeigen zwar eine stärkere Beeinträchtigung der kognitiven Funktionen als es für ihr Alter zu erwarten wäre, sind jedoch im Unterschied zu einer manifesten AD in den Aktivitäten des täglichen Lebens nicht signifikant beeinträchtigt.

Die Prävalenz für MCI, wie in bisherigen epidemiologischen Studien nachgewiesen, beträgt in der Gruppe der über 65-jährigen 3% - 19% (Gauthier et al., 2006) und stellt damit eine für diese Altersgruppe wichtige Diagnose dar.

Das MCI-Syndrom ist in seinem klinischen Bild sehr vielfältig (siehe Abbildung 3). So kann die vorrangige kognitive Störung sowohl amnestisch sein und dabei nur einen oder mehrere kognitive Bereiche betreffen, als auch nicht amnestisch sein und mehrere nicht gedächtnisspezifische, kognitive Bereiche einschließen oder eine einzige Domäne betreffen, wie zum Beispiel die Sprache oder die visuell räumliche Dimension (Petersen et al., 2004).



**Abbildung 3: Klinische Subtypen des MCI**

Longitudinale Studien zeigen ein Risiko für das Fortschreiten von MCI hin zur Demenz von 11% - 33% über einen Beobachtungszeitraum von zwei Jahren, wobei insbesondere der amnestische Subtyp ein hohes Risiko für die Entstehung einer AD in sich birgt und somit als

Prodromalstadium dieser Demenzform angesehen werden kann (Ritchie, 2004). Der amnestische Subtyp zeigt ein jährliches Fortschreiten zur AD von 10% bis 15%. Damit ist das Risiko für MCI-Patienten an einer AD zu erkranken signifikant höher als in der Normalbevölkerung (Petersen et al., 2001). Allerdings lässt sich nach Studienergebnissen bei 44% der nicht näher differenzierten MCI-Patienten innerhalb eines Jahres eine Besserung bzw. sogar Normalisierung der kognitiven Leistung (Ritchie, 2004, Ganguli et al., 2004) beobachten. Daraus kann geschlossen werden, dass mit der Diagnose von MCI der Weg hin zur AD nicht automatisch vorgezeichnet sein muss. Denn jeder der verschiedenen MCI-Varianten können unterschiedliche Ätiologien zugrunde liegen, wie neurodegenerative, mit vor allem AD-typischen neuropathologischen Veränderungen, ischämische, vaskuläre, traumatische oder sogar metabolische Ursachen (Winblad et al., 2004). Besonders wichtig ist es aus der Vielfalt dieser MCI-Patienten diejenigen zu identifizieren die zur AD konvertieren, wobei vor allem dem amnestischen MCI-Subtyp, mit einem höheren Risiko für die Progression zur manifesten AD, große Aufmerksamkeit geschenkt werden sollte. Eine wichtige Rolle in der Identifikation solcher Patienten können hier Biomarker wie das Hippocampus- oder Amygdalavolumen spielen.

Neben der ungenauen und zum Teil ungewissen Prognose von MCI gestaltet sich auch die klinische Diagnose dieses Syndroms schwierig. Für die rein klinische MCI-Diagnose sind in den letzten Jahren eine Vielzahl an Diagnosekriterien und verschiedene Definitionen festgelegt worden, darunter die ICD-10-, DSM-IV-, die Mayo-Klinik-Kriterien sowie Kriterien der sog. Canadian Study of Health and Aging (Kurz et al., 2004) (siehe Tabelle 3). Diese vier verschiedenen diagnostischen Kriterienkataloge, die die Schwierigkeit bei der Erfassung der MCI-Patienten widerspiegeln, unterscheiden sich hauptsächlich, wie Tabelle 3 zeigt, in der Einschätzung der Aktivitäten des täglichen Lebens, der Beurteilung des kognitiven Status unter objektiver und subjektiver Sichtweise, der Mindestdauer der Symptomatik oder im Vorliegen von Gedächtnisstörungen (Kurz et al., 2004). Die in aktuellen wissenschaftlichen Studien am häufigsten eingesetzte Definition ist diejenige der Arbeitsgruppe der Mayo-Klinik (Petersen et al., 1997). Aufgrund der Vielfalt der verschiedenen Diagnosekriterien bleiben also die Grenzen zum Gesunden einerseits und zur manifesten Demenz andererseits unscharf, was schon seit vielen Jahren zu kontroversen Diskussionen zwischen den Fachleuten für demenzielle Erkrankungen führt (Petersen 2004, Gauthier et al., 2006). Hierzu trägt auch das Fehlen spezifischer, allgemein anerkannter, einheitlicher Tests und Cut-Off Scores bei, mit deren Hilfe die Patienten als MCI-Patienten eingeordnet werden könnten.

**Tabelle 3: MCI-Diagnosekriterien nach DSM-IV, ICD-10, Mayo-Klinik und Canadian Study of Health and Aging (Kurz et al., 2004)**

	<b>DSM-IV</b>	<b>ICD-10</b>	<b>Mayo-Klinik</b>	<b>Canadian Study of Health and Aging</b>
<b>Subjektive Beschwerden</b>	Kognitive Störungen berichtet durch den Patienten selbst oder eine dritte Person	Kognitive Störungen berichtet durch den Patienten selbst oder eine dritte Person	Bericht über eine Gedächtnisstörung, die möglichst durch eine dritte Person bestätigt werden kann	Nicht festgelegt
<b>Ätiologie</b>	Nachweis neurologischer oder medizinischer Faktoren	Nachweis und/oder Bericht einer zerebralen oder systemischen Erkrankung durch den Patienten, als mögliche Ursache	Nicht festgelegt	Nicht festgelegt
<b>Gedächtnisstörungen</b>	Nicht obligat	Nicht obligat	Ja	Nicht obligat
<b>Kognitiver Status (unter objektiver und subjektiver Betrachtung)</b>	Leistungsabfall in mindestens zwei der Bereiche: Gedächtnis, Sprache, Exekutivfunktionen, Aufmerksamkeit und Schnelligkeit der Informationsverarb., Perzeptorische Fähigkeiten	Beeinträchtigung in mindestens einem der Bereiche: (siehe DSM-IV)	Beeinträchtigung des Gedächtnisses im Vergleich zu gesunden gleichaltrigen Personen mit gleichem Ausbildungsniveau bei sonstig normalen kognitiven Funktionen (Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Sprache, visuell-räumliche Fähigkeiten, Denkvermögen)	In mindestens einem Bereich kognitive Fähigkeiten unter Alters-durchschnitt
<b>Mindestdauer</b>	Zwei Wochen	Zwei Wochen	Nicht festgelegt	Nicht festgelegt
<b>Bestätigung durch psychometrische Tests</b>	Ja	Ja	Nicht zwangsläufig, notwendig	Ja
<b>Aktivitäten des Alltags</b>	Deutliche Einbußen der sozialen und beruflichen Tätigkeiten durch kognitive Beeinträchtigung	Nicht festgelegt	Alltagsfunktionen normal	Nicht festgelegt
<b>Ausschluss anderer Diagnosen</b>	Delir, Demenz, andere psych. Störung	Delir, Demenz, sonstige Ätiologien	Demenz	Demenz

Aufgrund der Problematik der unpräzisen und schwierigen klinischen Diagnose sowie der ebenfalls ungenauen Prognose von MCI ergibt sich die Notwendigkeit der Entwicklung und Einführung von diagnostischen Biomarkern auf multizentrischer Ebene. Die Bildgebung in Gestalt der strukturellen MRT kann hier einen wichtigen Beitrag leisten um der diagnostischen Unsicherheit zwischen MCI und AD entgegenzutreten und es ermöglichen die die Atrophie bestimmter Hirnstrukturen in vivo adäquat darzustellen.

Die für die AD typischen und charakteristischen neuropathologischen Veränderungen, die ja der klinischen, demenziellen Symptomatik erheblich vorausgehen, lassen sich, wenn auch noch nicht in dem Ausmaß wie bei AD, bereits bei MCI-Patienten finden (Price et al., 1999, Bennett et al., 2005, Markesbery et al., 2006). Der mediale Temporallappen zeigt wie bei AD auch bei MCI eine frühe Beteiligung an den pathologischen degenerativen Veränderungen, da das Auftreten von neurofibrillären Bündeln (NFB) in dieser Gehirnregion mit der Diagnose MCI korrelieren kann (Morris et al., 2001, Mitchell et al., 2002). In einer histopathologischen Studie von 2006 (Markesbery et al., 2006) lag die Anzahl neurofibrillärer Veränderungen, die bei MCI-Patienten post mortem festgestellt werden konnte, vor allem im Bereich der Amygdala und des Subiculus als Anteil des Hippocampus, signifikant höher als bei gesunden Kontrollen aber auch erwartungsgemäß signifikant niedriger als bei Patienten mit der Diagnose milder AD. Nach weiteren Studienergebnissen sind die neurofibrillären Veränderungen und der neuronale Zellverlust bereits früh und eng mit einer Volumenverminderung vor allem des Hippocampus verbunden (de la Monte 1989, Bobinsky et al., 2000). Besonderes Augenmerk sollte demnach also mit Hilfe der strukturellen MRT auf die Atrophie von Temporallappenstrukturen und hier insbesondere das Hippocampusvolumen, gelegt werden, da er bereits früh im Krankheitsverlauf, vor Auftreten erster Symptome der AD, vom Volumenverlust im Rahmen der Demenz betroffen ist und so als Biomarker die Pathologie bzw. Atrophie widerspiegeln kann (Gosche et al., 2002).

Da wir in unserer Studie das Volumen von Hippocampus und Amygdala als Marker zur Darstellung der atrophischen Prozesse der AD prüfen und den Unterschied dieser Volumina zwischen MCI und AD untersuchen, soll nun kurz im Folgenden auf die physiologische, neurologische Bedeutung und Funktion dieser beiden Temporallappenstrukturen eingegangen werden.

## 1.6 Physiologische Bedeutung und Funktion des Hippocampus

Der Hippocampus ist nicht nur Bestandteil des medialen temporalen Kortex, sondern auch, Hauptbestandteil des Archikortex der mit seinem dreischichtigen histologischen Aufbau dem sechsschichtigen Neokortex gegenüber steht (Duvernoy 1998).

Durch seine zahlreichen Afferenzen und Efferenzen steht der Hippocampus mit vielen anderen Hirnregionen in Verbindung. Neben Afferenzen aus Thalamus und Gyrus cinguli erreichen den Hippocampus zahlreiche afferente Bahnen aus dem entorhinalen Kortex, wodurch Impulse aus Riechhirn, Amygdala und Neokortex hierher gelangen und der Hippocampus mit somatischen, visuellen, auditorischen, olfaktorischen und motorischen Informationen gespeist wird (Cerbone et al., 1993 Trepel et al., 1999). Der Hippocampus projiziert über seine Efferenzen, die hauptsächlich über den Fornix verlaufen zum Septum, zur Amygdala, dem Hypothalamus sowie den Corpora mamillaria und dem posterioren Cingulum.

Aufgrund dieser vielfältigen Verbindungen hat der Hippocampus eine herausragende Bedeutung für die Gedächtnisbildung für das bewusste bzw. explizite, deklarative Gedächtnis, welches nach Squire aus einer episodischen und einer semantischen Komponente besteht (Squire 1987, Squire et al., 1991, Knowlton et al., 1995, Squire et al., 1999, Eichenbaum et al., 2001). Er spielt damit eine wichtige Rolle bei der Überführung von bewussten Inhalten, insbesondere von im Laufe des Lebens erworbenen Informationen über Ereignisse, Fakten und autobiographisches Wissen, aus dem Kurz- ins Langzeitgedächtnis (Zilles et al., 1998), sowie für den Zugriff bzw. die Assoziation von Erinnerungen. Die langfristige Speicherung von Gedächtnisinhalten erfolgt also nicht im Hippocampus selbst sondern, funktions- und modalitätsspezifisch, in anderen kortikalen Arealen, wie in visuellen, auditorischen Kortexbereichen oder bei sprachlichen Erinnerungen in den Sprachzentren. Die Hauptaufgabe des Hippocampus besteht zusammenfassend vor allem in der Akquisition und Speicherung von episodischem Gedächtnis, bevor Gedächtnisinhalte in neokortikalen Netzwerken des Langzeitgedächtnisses abgespeichert werden. Bei Atrophie des Hippocampus können einerseits, neue Inhalte nur defizitär im deklarativen bzw. episodischen Gedächtnis generiert werden, andererseits aber auch der Abruf von deklarativen Gedächtnisinhalten gestört sein. Nach tierexperimentellen Studienergebnissen scheinen sich Funktionseinbußen des deklarativen Systems sogar proportional zur Schädigung des hippocampalen Systems zu verhalten (Squire et al., 1991, Zola et al., 2000).

Neben dieser Rolle für die Gedächtnisbildung, hat der Hippocampus als Teil des limbischen Systems zudem eine wichtige Funktion bei der Entstehung und Kontrolle von Aggression, Affektverhalten, Bewusstsein, Orientierung und Motivation (Trepel et al., 1999).

### **1.7 Physiologische Bedeutung und Funktion der Amygdala**

Die Amygdala, die aus mehreren Einzelkernen besteht, gehört zum Paleokortex und ist gleichzeitig wie der Hippocampus Bestandteil des limbischen Systems. Sie hat afferente und efferente Verbindungen mit den limbischen Zentren einschließlich Fornix, Gyrus parahippocampalis, entorhinaler Kortex, Corpora mamillaria, Gyrus cinguli und Gyrus dentatus. Als „Baustein“ dieses Systems hat die Amygdala einerseits einen modulierenden Einfluss auf vegetative Zentren des Hypothalamus und damit auf Funktionen wie Hormonsekretion, Kreislaufregulation und Nahrungsaufnahme (Trepel et al., 1999, Zilles et al., 1998). Zum anderen ist die Amygdala, wie zahlreiche Studien an Menschen und Tieren gezeigt haben, von essentieller Bedeutung für die Modulation von Emotionen, emotionalen Gedächtnisprozessen und deren Speicherung (Sarter et al., 1985, Markowitsch et al., 1998/1999, LeDoux, 1998, Adolphs 1999, Fine et al., 2000). Sie ist damit beteiligt an der Vermittlung von Verhaltensweisen wie Angst- und Fluchtreaktionen oder anderen emotional ausgelösten motorischen Reaktionen wie Lachen und Weinen. Im Hinblick auf die Verarbeitung sensorisch emotionaler Stimuli konnte in einigen Studien eine erhöhte Aktivität der neuronalen Zellen der Amygdala in funktionell bildgebenden Verfahren bei der Präsentation von olfaktorischen, auditiven und visuellen Reizen festgestellt werden (Breitner et al., 1996, Morris et al., 1996, Zald et al., 1997, Phillips et al., 1998, Morris et al., 1999). Von Bedeutung im Hinblick auf die Symptomatik der AD bei Atrophie der Amygdala ist ihre zentrale Rolle bei der Speicherung emotional betonter Gedächtnisinhalte zu sehen, die im Zuge der AD verloren gehen kann.

### **1.8 Darstellung der Demenz vom Alzheimer Typ und der MCI-Diagnose in der bisherigen MRT-Bildgebung**

Bis vor einigen Jahren noch galt die MRT als bildgebendes Verfahren lediglich als diagnostisches Hilfsmittel zum Ausschluss anderer demenzverursachender Erkrankungen als der AD, wie zum Beispiel einem subduralen Hämatom, intrazerebraler Neoplasien, vaskulärer Läsionen, einer subkortikalen Entmarkung, eines Normaldruckhydrozephalus oder infektiöser

Erkrankungen (Hampel et al., 1997). Darüber hinaus zeigte sich aber in zahlreichen Studien, dass die MRT mittlerweile auch Positivkriterien für das Vorliegen einer Demenz liefert und den fortschreitenden Untergang von Nervenzellen, entsprechend der Atrophie bestimmter Hirnregionen, im Vergleich zu gesunden Probanden darstellen kann. Eine wichtige Rolle in der Bildgebung bei AD, wie die Ergebnisse vieler monozentrischer Studien dargelegt haben, spielen hier vor allem die Messung volumetrischer Veränderungen in der Region des medialen Temporallappens mit seinen einzelnen Strukturen, wie der Gyrus parahippocampalis mit dem entorhinalen Kortex, der Parahippocampalkortex, sowie vor allem des Hippocampus (Seab et al., 1988, Cuenod et al., 1993, Lehericy et al., 1994, Laakso et al., 1995 b, Frisoni et al., 1996, Pantel et al., 1997, Jack et al., 1997, Krasuski et al., 1998, Laakso et al., 2000, Mizuno et al., 2000).

Strukturelle MRT-Studien haben gezeigt, dass bei Patienten mit der Diagnose der AD im Vergleich zu gesunden Probanden auch Veränderungen in anderen Gehirnbereichen vorliegen, darunter eine Erweiterung der Liquorräume, insbesondere des dritten Ventrikels, eine Volumenminderung des Corpus callosum, eine Reduktion des gesamten kortikalen Volumens sowie auch eine Atrophie der Amygdala (Tanna et al., 1991, Pearlson et al., 1992, Murphy et al., 1993, Decarli et al., 1995, Hampel et al., 1998, Teipel et al., 1998, Teipel et al., 2002). In vielen Studien erwies sich das Hippocampusvolumen im Vergleich zu volumetrischen Messungen anderer Gehirnbereiche als stärkster Prädiktor der AD mit einer Sensitivität und Spezifität von 80 – 94% (Jack et al., 1992, De Leon et al., 1996, Frisoni et al., 1996, Jack et al., 1997, Laakso et al., 2000, Kantarci et al., 2003, Teipel et al., 2006). In Kombination mit anderen Markern wie Großhirnvolumen oder dem Volumen der grauen Substanz konnte sogar in einer Studie zwischen gesunden Kontrollprobanden und der Gruppe der Patienten mit milder AD eine fast 100%ige Trennung aufgezeigt werden (De Carli et al., 1995). Diese Ergebnisse unterstreichen nochmals, dass das Hippocampusvolumen mit seiner frühen Beteiligung im Krankheitsverlauf einen wichtigen diagnostischen Marker zur Diagnose der AD und Darstellung der atrophischen Prozesse in einem frühen Stadium darstellen kann.

Die erste volumetrische MRT-Studie (Seab et al., 1988) die AD-Patienten mit gesunden Kontrollprobanden anhand des Hippocampusvolumens verglichen hat, zeigte eine Atrophie des Hippocampus von ca. 40% bei AD. In darauf folgenden entsprechenden Vergleichsstudien lag die Atrophie dieser Hirnregion bei dementen Patienten gemessen an den Gesunden zwischen 20 und 52% (Mega et al., 2000). Beim Vergleich von Patienten mit



noch milder AD mit gesunden Kontrollen lag die hippocampale Größenminderung über mehrere Studien gesehen etwas niedriger zwischen 12 und 38% (Erkinjuntti et al., 1993, Lehericy et al., 1994, Laakso et al., 1995b, Frisoni et al., 1996, Jack et al., 1997, Laakso et al., 2000, Mizuno et al., 2000, Dickerson et al., 2001). Aufgrund der teilweise geringen Unterschiede zwischen den Gesunden und an milder AD erkrankten Personen zeigte sich eine diagnostische Trennschärfe für die Hippocampusvermessung von 67 bis 98%. Trotz dieser relativ großen Spannweite in der diagnostischen Trennschärfe bleibt der Hippocampus in monozentrischen Studien einer der besten MRT-Marker zur Darstellung der AD-Atrophie.

Für das Amygdalavolumen zeigte sich in vorangegangenen Studien ein durchaus heterogenes Bild beim Vergleich milder AD mit gesunden Probanden (Chetelat et al., 2003). Es ergibt sich über mehrere Studien hinweg für die Atrophie der Amygdala eine diagnostische Trennschärfe zwischen dement und gesund von nur 58 bis 95% (Cuenod et al., 1993, Lehericy et al., 1994, Laakso et al., 1995b, Maunoury et al., 1996, Mizuno et al., 2000). In einer aktuellen monozentrischen Studie konnte jedoch wiederum anhand von MRT-Aufnahmen ein Größenunterschied des Amygdalavolumens zwischen gesunden Kontrollprobanden und an AD erkrankten Patienten, das heißt ein signifikant kleineres gemessenes Volumen bei dementen Personen festgestellt werden (Basso et al., 2006). Bei der Suche nach diagnostischen Markern in der strukturellen Bildgebung für die Frühdiagnose der AD ist das Amygdalavolumen also demnach ein potentieller Kandidat als Biomarker für die AD. In der Literatur finden sich Studien bei denen das Amygdalavolumen sich als besseres diagnostisches Kriterium erwies als der Hippocampus zur Unterscheidung der beiden Gruppen. Diese Studien sind aber nur begrenzt aussagekräftig, zum einen durch zu kleine Gruppengrößen (Cuenod et al., 1993; Lehericy et al., 1994), zum anderen da die Studienpopulationen durch ungeeignete Auswahlkriterien für die Definition milder AD zusammengestellt wurden (Krasuski et al., 1998).

Eine Kombination aus Amygdala- und Hippocampusvolumen zur Differenzierung zwischen gesund und dement erwies sich in einer Reihe von Studien als äußerst sinnvoll, da die diagnostische Trennschärfe zwischen dementen Patienten und Gesunden mit Hilfe dieser beiden Marker gesteigert werden konnte (Lehericy et al., 1994; Pantel et al., 1997; Hampel et al., 2002).

In Studien in denen MCI-Patienten mit gesunden Kontrollprobanden verglichen wurden (Convit et al., 1997; De Santi et al., 2001), war die Hippocampusatrophie der entscheidende

Parameter zur Unterscheidung der beiden Studienpopulationen im Vergleich zu anderen Strukturen des Temporallappens. Dennoch lieferten einige monozentrische Studien (Xu et al., 2000, Du et al., 2001, Wolf et al., 2001, Pennanen et al., 2004), neben der Atrophie des entorhinalen Kortex, ein deutlich signifikant kleineres Hippocampusvolumen bei AD im Vergleich zu MCI, wenn auch in geringerem Maße als beim Vergleich von MCI zu gesunden Kontrollprobanden (Chetelat et al., 2003). Aus den Ergebnissen dieser Untersuchungen zeigt sich, dass das Hippocampusvolumen von MCI-Patienten zwischen dem von gesunden Probanden und von AD-Patienten liegt und damit den klinischen Status des MCI als Risikogruppe für die AD widerspiegelt. Auf diese monozentrischen Studien und ihre Ergebnisse soll in der abschließenden Diskussion dieser Dissertation noch genauer eingegangen werden.

Die diagnostische Aussagekraft bzw. der Nutzen der Volumenvermessung des Hippocampus anhand von MRT-Aufnahmen des Gehirns und der Volumenverlust bei AD-Patienten im Vergleich zur MCI-Probanden wurde zwar, wie beschrieben, in einigen monozentrischen Studien dargelegt, aber noch nicht in nötigem Maße auf multizentrischer Ebene geprüft. Um jedoch die volumetrische Vermessung von Hippocampus und auch anderen bei AD und MCI betroffenen Strukturen, wie der Amygdala als diagnostisches Instrument zur Darstellung der Atrophie bei AD und des Volumenverlustes im Vergleich zu MCI, zu validieren, ist eine multizentrische Untersuchung der Atrophie dieser Strukturen auf der Basis von MRT-Aufnahmen von größter Wichtigkeit. In einer multizentrischen Untersuchung wie wir sie durchgeführt haben, kann der Einfluss des einzelnen Zentrums auf das vermessene Volumen bzw. eine mögliche Interaktion zwischen dem Faktor Zentrum und der Diagnose (MCI vs. AD) überprüft und auf diese Weise die Volumenvermessung validiert werden.

Im Rahmen des Kompetenznetzes Demenz (KND), in dessen Rahmen auch unsere Studie durchgeführt wurde, fand bereits eine Studie zur multizentrischen Reliabilität MRT-gestützter Volumetrie des Gehirns statt. Hierbei wurde an elf Zentren des KND die Genauigkeit und Variabilität der multizentrischen, volumetrischen MRT mit Hilfe eines Phantomtests, manuellvolumetrischer Vermessung des Hippocampus sowie voxelbasierter morphometrischer Auswertung von MRT-Messungen des Gehirns eines gesunden Probanden überprüft (Ewers et al., 2006). Dieser Proband wurde an allen Zentren untersucht, um so die multizentrische scannerspezifische Varianz einschätzen zu können. Mit einem Varianzkoeffizienten von 3,55% für die manuelle Hippocampusvolumetrie, 5,02% für die Volumenmessung der grauen Substanz und von 12,81% für die Erhebung der voxelbasierten Signalintensitäten zeigte sich, vor allem was die Hippocampusvolumetrie betrifft, ein geringes

Ausmaß der Varianz in der Auswertung dieser Studie. Diese Studie zeigt, dass bei einem multizentrischen Studiendesign, die zentrumsspezifische Varianz, etwa durch unterschiedliche MRT-Scannerhardware, Softwareunterschiede oder Varianz in den akquirierten Sequenzen, die Reliabilität MRT-gestützter Volumetrie von Hirnregionen verringern kann. Daher war es Ziel unserer Studie, unter Berücksichtigung der multizentrischen Varianz bzw. des Zentrumseinflusses auf die Volumenvermessung von Hirnregionen wie Hippocampus und Amygdala, monozentrisch erhobene Befunde für den Vergleich MCI vs. AD anhand einer großen Anzahl von Patienten multizentrisch zu überprüfen.

### **1.9 Zielsetzung und Fragestellung**

In unserer Studie soll die Darstellung der AD-Pathologie bzw. der regionalen atrophischen Veränderungen bei AD, anhand volumetrischer MRT-Messungen von Hippocampus und Amygdala, auf multizentrischer Ebene im Vergleich zwischen den beiden Syndromdiagnosen amnestische MCI vom AD-Typ und milde AD überprüft werden. Durch den Vergleich der Volumina dieser Hirnstrukturen zwischen AD- und MCI-Patienten wird der Unterschied in der Ausprägung der atrophischen Prozesse zwischen diesen beiden Diagnosen unter multizentrischen Gesichtspunkten untersucht, um auf diese Weise monozentrisch bereits ermittelte Ergebnisse zu überprüfen und zu bestätigen. Hierdurch wird getestet ob das Hippocampus- und Amygdalavolumen bei MCI-Patienten auch auf multizentrischer Ebene tatsächlich noch größer ausfällt als bei AD-Patienten und damit ob sich diese beiden Gehirnstrukturen in der strukturellen Bildgebung als Biomarker zur Darstellung der Atrophie bei AD eignen. Die multizentrische Reliabilität dieser Biomarker ist für die klinische Verwendung wichtig, da ein diagnostisches quantitatives Kriterium robust, das heißt unabhängig von beispielsweise verwendeten Scannern, von Schwankungen in den Akquisitionsparametern oder Softwareunterschieden sein sollte. Die Amygdala und vor allem der Hippocampus, als einer der in monozentrischen Studien am besten etablierten Marker der AD, können auf diese Weise hinsichtlich der multizentrischen Stabilität monozentrisch bereits erhobener Befunde überprüft werden.

Multizentrische Studien wie die unsere haben im Vergleich zu monozentrischen Studien den Vorteil eine größere Anzahl an teilnehmenden Patienten aufweisen zu können. Mit unserer Untersuchung kann die multizentrische Varianz bei der Vermessung des Hippocampus- und Amygdalavolumens untersucht und damit der Einfluss des einzelnen Zentrums auf die Messungen überprüft werden.

In der vorliegenden Studie erfolgt ein Vergleich der durch manuelle Volumetrie ermittelten Volumina von Hippocampus und Amygdala zwischen zwei Patientengruppen, Patienten mit der Diagnose MCI und Patienten mit manifester AD im Anfangsstadium der Erkrankung. Bei der von uns untersuchten MCI-Patientenpopulation handelt es sich um Probanden mit amnestischer Form des MCI.

Die zentralen Fragestellungen, die sich in unserer Studie ergeben, sind:

- 1.) Ist der Volumenverlust im Hippocampus und der Amygdala erhöht bei Manifestation der Alzheimer Demenz (AD) im Vergleich zu MCI (Mild Cognitive Impairment)? Lassen sich damit frühere monozentrische Befunde zum Unterschied im Volumen des Hippocampus und Amygdala zwischen MCI- und AD-Patienten auf multizentrischer Ebene bestätigen?
- 2.) Wie ist die multizentrische Varianz des Gruppenunterschiedes zwischen regionalem Volumen und Diagnose (MCI vs. AD)? Wie verhält sich der Gruppenunterschied (MCI vs. AD) auf der Ebene der einzelnen Zentren?

## **2. Patienten und Methoden**

### **2.1 Das Kompetenznetz Demenzen**

Das Kompetenznetz Demenzen (KND), das vom Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert wird, ist ein Netzwerk von 14 Universitätskliniken aus ganz Deutschland, die eine führende Rolle in der Demenzerforschung inne hat und im Jahre 2002 ins Leben gerufen wurde. Zu den Standorten zählen die Kliniken in Berlin, Bonn, Düsseldorf, Erlangen, Frankfurt am Main, Freiburg, Göttingen, Hamburg, Heidelberg, Homburg/Saar, Leipzig, Mannheim sowie München mit den beiden Universitäten LMU und TU. Die Hauptziele des KND sind u. a. die Schaffung einheitlicher Richtlinien für Diagnostik und Therapie von Demenzerkrankungen, die Entwicklung wirksamer Therapien, die Erforschung von Frühsymptomen und Risikofaktoren der verschiedenen Demenzen sowie eine bessere Gestaltung der Demenzforschung insbesondere auch im Hinblick auf interdisziplinäre Kooperationen. Die Forschungsschwerpunkte lassen sich innerhalb des KND in verschiedene Projektgruppen gliedern. Eines dieser Teilprojekte, der auch unsere Studie zuzuordnen ist, umfasst die Bildgebung demenzieller Erkrankungen zum Zwecke ihrer Früherkennung und Diagnostik. Im Rahmen dieses Projektes werden laufend Patienten rekrutiert, von denen sich die einen im Anfangsstadium einer demenziellen Erkrankung befinden, wohingegen für die anderen die Diagnose MCI als Einschlusskriterium gilt. Die Projektplanung sieht eine verlaufsabhängige Untersuchung der Patienten in jährlichem Abstand über drei Jahre vor.

### **2.2 Patientenrekrutierung zum ersten Untersuchungszeitpunkt der Studie**

Im Rahmen des KND-Forschungsprojektes wurden die Patienten, mit Beginn der Studie im Juli des Jahres 2002 in den beteiligten Zentren Berlin, Bonn, Düsseldorf, Erlangen, Frankfurt, Freiburg, Göttingen, Hamburg, Heidelberg, Leipzig, Mannheim, sowie München LMU rekrutiert. Als Einschlusskriterium für die Teilnahme galt die Diagnose eines MCI (mild cognitive impairment) oder einer milden Demenzform.

Zur Diagnose eines MCI wurden als Kriterien, basierend auf den Formulierungen der Arbeitsgruppe der Mayo-Klinik in Rochester, festgelegt (Petersen et al. 2001):

- 1.) Eine subjektive Minderung der kognitiven Leistungsfähigkeit
- 2.) Leistungen in standardisierten Tests zur Kognition mussten mindestens eine Standardabweichung unter dem Altersdurchschnitt liegen, wobei mindestens einer der

Bereiche Lernen, Gedächtnis, Sprache, Aufmerksamkeit und visuokonstruktive Fähigkeiten betroffen sein musste

- 3.) Allgemeine intellektuelle Fähigkeiten und die Bewältigung von Alltagsaktivitäten durften nicht beeinträchtigt sein
- 4.) Kein Vorliegen einer Demenz
- 5.) Ein CDR-Score von 0,5

Die Diagnose einer Demenz erfolgte auf der Basis der ICD-10 Kriterien (siehe unter 1.3 Diagnosekriterien der AD Tabelle 1).

Da in die Population der dementen Patienten lediglich Personen mit milden Demenzformen aufgenommen werden sollten, wurden noch vier weitere Einschlusskriterien für diese Patientengruppe hinzugefügt:

- 1.) Die Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten ist ausreichend um instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens zu beeinträchtigen, wie allein Verreisen, Führung eines Bankkontos oder eigenständige Benutzung der öffentlichen Verkehrsmittel
- 2.) Grundlegende Aktivitäten des täglichen Lebens, wie selbstständiges Ankleiden und Essen sind unbeeinflusst
- 3.) Der CDR-Score darf nicht höher als 1 sein
- 4.) Der MMSE-Wert sollte über 20 liegen

Für die MCI- und die AD-Gruppe galten als weitere Voraussetzungen ein Mindestalter von 18 Jahren, die Verfügbarkeit einer Bezugsperson als Informant, unter anderem für eine Fremdanamnese in Bezug auf die beobachteten kognitiven Beeinträchtigungen des Patienten, sowie die gegebene Möglichkeit von follow-up Untersuchungen über einen Zeitraum von drei Jahren.

Als Ausschlusskriterien galten:

- 1.) Vorliegen einer mittelgradigen oder schweren Demenz
- 2.) Multimorbide Patienten mit der Gefahr einer hohen Mortalität
- 3.) Alter < 18. Lebensjahr
- 4.) Ungenügende Deutschkenntnisse
- 5.) Möglichkeit von follow-up Untersuchungen nicht gegeben
- 6.) Keine Bezugsperson als Informant vorhanden

Die diagnostische Untersuchung der Personen die für die Studie in Frage kamen war in zwei Teile gegliedert (siehe Abbildung 4). Im ersten Teil erfolgte neben einer ausführlichen Anamnese der Probanden, die mit der Befragung einer Bezugsperson bzw. eines Informanten kombiniert wurde, eine detaillierte neuropsychologische Untersuchung der Patienten mit Hilfe einzelner Tests und Testbatterien, um unter anderem die kognitiven Fähigkeiten und die Bewältigung der Aktivitäten des täglichen Lebens einzuschätzen. Zu den diversen Tests gehören die CERAD-Testbatterie (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer Disease; Thalman et al., 1997), die auch die Erhebung des MMSE-Scores (Mini-Mental-State-Examination; Folstein et al., 1975) mit einbezieht, der Uhrzeichnen bzw. Clock Drawing Test (CDT; Shulman et al., 1986), der Wechsler Memory Scale Revised Logical Memory (WMS-RLM; Wechsler D-Wechsler-Gedächtnistest-revidierte Fassung, deutsche Adaption der revidierten Fassung des Wechsler Memory Scale, Härting et al., 2000), der subjective Memory Decline Scale (SMDS; Jorm et al. 1997) sowie der Trailmaking Test A/B (TMA/TMB; Reitan 1958). Es schloss sich dann eine ausführliche internistische und neurologische körperliche Untersuchung an, in der neben Herzfrequenz, Blutdruck, Größe und Gewicht auch Gang, Haltung, Gleichgewicht, Kontinenz, extrapyramidale Symptome, eine Apraxie sowie die Funktion der zwölf Hirnnerven untersucht wurden.

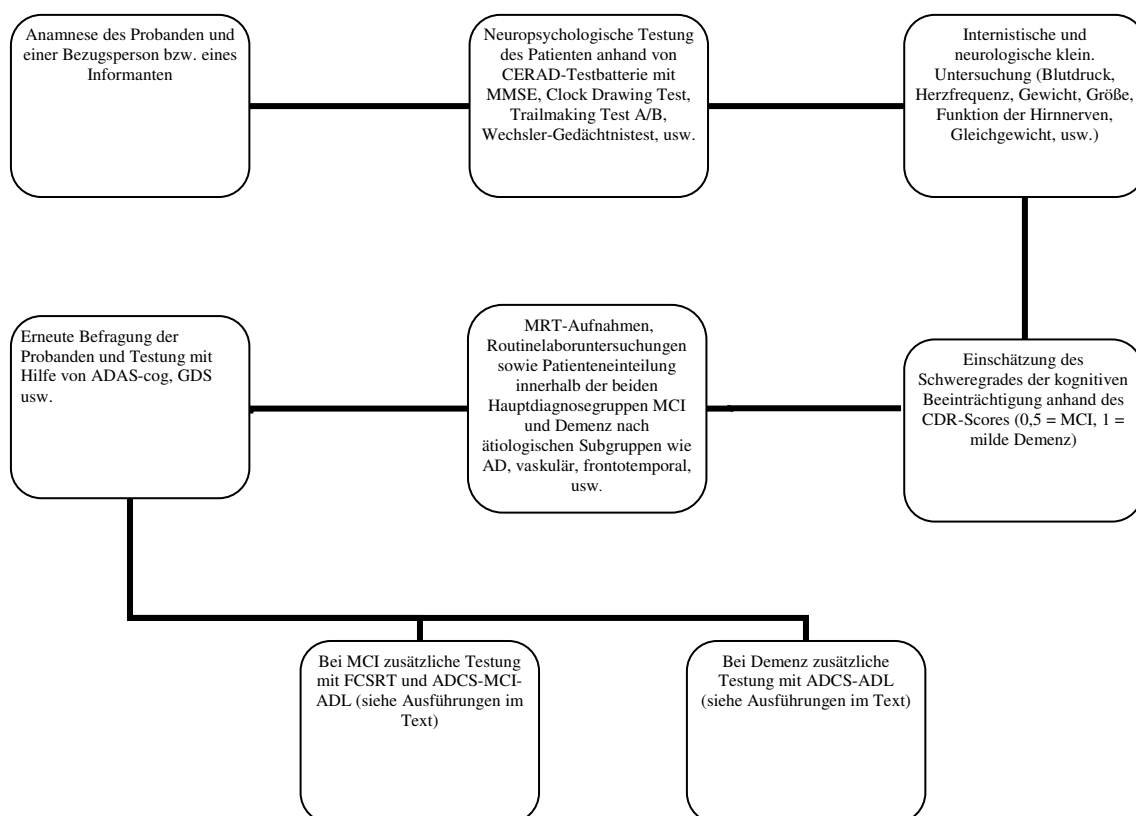
Basierend auf der im ersten Teil gewonnenen Information sowie auf den bereits beschriebenen Kriterien für MCI und AD, wurden anschließend im zweiten Teil der diagnostischen Untersuchung die Patienten mit Hilfe des CDR-Scores (Clinical Dementia Rating Scale; Hughes et al., 1982), einer Skala zur Einschätzung des Demenzschweregrades und der Stadieneinteilung der Demenz, in die beiden Diagnosegruppen MCI und AD eingeteilt. In dieser Skala wurde ein Wert von 0,5 der MCI-Diagnose, ein Wert von 1 der Diagnose einer Demenz bzw. milder Demenz zugewiesen.

Anhand von Routinelaboruntersuchungen und MRT-Aufnahmen des Gehirns, erfolgte im nächsten Schritt die ätiologische Zuordnung der Patienten, innerhalb der beiden Hauptdiagnosegruppen MCI und Demenz. Durch die Bildgebung und die labortechnischen Untersuchungen konnten andere Erkrankungen, wie Hirntumoren oder entzündliche Erkrankungen ausgeschlossen werden.

Die ätiologischen Subgruppen der beiden Hauptdiagnosegruppen MCI und Demenz umfassen die AD (McKhann et al., 1984) (Diagnosekriterien der AD nach NINCDS-ADRDA siehe Tabelle 2), vaskuläre Demenz (VD; Roman et al., 1993), eine Mischform aus beiden

erstgenannten, frontotemporale Demenz (FTD; McKhann et al., 2001), Lewy-Body-Demenz (LBD; McKeith et al., 1995), Parkinson-Demenz (PD; Gelb et al., 1999), Demenz bei M. Huntington (HD; Vonsattel et al., 1998), Creutzfeldt-Jakob-Demenz (CJD; WHO, 1998), Multisystem Atrophie (MSA; Gilman et al., 1998), corticobasale Degeneration (CBD; Litvan et al., 1999), progressive supranukleäre Blickparese (PSB; Litvan 1997), andere Demenzursachen, sowie Fälle die zum Zeitpunkt der Untersuchung ursächlich nicht klassifizierbar waren.

Die auf diese Weise rekrutierten und eingeteilten Patienten wurden nun zusammen mit ihren Bezugspersonen nochmals zu Risikofaktoren für Demenz, zur Familiengeschichte sowie zu nicht kognitiven Symptomen befragt und auf depressive Symptome hin untersucht und weiterführenden Tests zugeführt. Zu den jetzt durchgeführten Untersuchungen zählten der ADAS-cog (Alzheimer`s Disease Assessment Scale, cognitive part; Rosen et al., 1993) sowie der MADRS (Montgomery Asberg Depression Rating Scale; Montgomery et al., 1979).



**Abbildung 4: Diagnostische Schritte im Rahmen der Patientenrekrutierung**

Die aus der Befragung der Patienten bzw. Informanten sowie aus den beiden letztgenannten Untersuchungen gewonnenen Informationen wurden zusätzlich zu den bereits zuvor erhobenen Daten dazu benutzt, um anhand des GDS (Global Deterioration Scale; Reisberg et



al., 1982) den Schweregrad der kognitiven Beeinträchtigung nochmals zu beurteilen. Ein Punktwert von drei auf der GDS entspricht der MCI-Syndromdiagnose.

Patienten mit der Diagnose MCI mussten sich des Weiteren dem Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT; Grober et al., 1988) unterziehen und ihre Informanten wurden mit Hilfe des Alzheimers Disease Cooperative Study MCI Activities of Daily Living (ADCS-MCI-ADL; Galasko et al., 1997) zu den Aktivitäten des täglichen Lebens interviewt. Für Informanten von Patienten mit klassifizierter milder Demenz erfolgte die entsprechende Befragung mit dem Alzheimer`s Disease Cooperative Study Activities of Daily Living (ADCS-ADL; Galasko et al., 1997).

Zu unserem Untersuchungszeitpunkt lag, im Rahmen des KND aus den verschiedenen teilnehmenden Zentren, ein Pool neuropsychologischer Daten und MRT-Aufnahmen von insgesamt 623 Patienten mit den verschiedenen ätiologischen Subgruppen der beiden syndromalen Diagnosegruppen MCI und Demenz vor. Für unsere Fragestellung und den Vergleich milder AD mit amnestischer MCI fanden sich in diesem Pool 116 Patienten mit der Diagnose milder AD und 173 Probanden mit amnestischer MCI vom AD-Typ.

### **2.3 Bilddatengewinnung und -prozessierung**

Die MRT-Aufnahmen wurden mit einer MP-RAGE-Sequenz (magnetization prepared rapid gradient echo) generiert. Diese sind T1-gewichtet mit einer TR-Zeit (Relaxationszeit) die zwischen den Zentren von 9,5 bis 12,2 ms variierte und einer TE-Zeit (Echozeit) von 4,7 bis 5,1ms, bei einem Flipwinkel von 12° und einer Matrix von 256 x 256 Pixel. Die jeweilige Schichtdicke der Aufnahmen betrug in allen Zentren 1mm. Die Aufnahmedauer lag für diese Sequenzen pro Patient bei ca. neun bis zehn Minuten. Die MRT-Untersuchungen wurden anhand von 1,5 Tesla Scannern durchgeführt. An den Zentren in Erlangen, Frankfurt, Freiburg, Göttingen, Heidelberg, Mannheim und München erfolgte dies mit Hilfe von Geräten der Marke Siemens Vision/Sonata, in Bonn, Frankfurt und Göttingen mit Scannern der Firma Phillips Gyroscan.

In den einzelnen Zentren wurden die so gewonnen MRT - Aufnahmen im ACR-NEMA oder DICOM Format gespeichert und inklusive der erhobenen neuropsychologischen Daten und Diagnosen, per CD-Rom an das Referenzzentrum für Morphometrie im Rahmen des KND, die psychiatrische Klinik der LMU-München, gesandt, wo eine entsprechende Datenbank der Patientenbilder erstellt wurde. Die eingegangenen Scans wurden auf eine Linuxworkstation

übertragen und die einzelnen Schichtaufnahmen mit Hilfe des Programms MRICRO ([www.sph.sc.edu/comd/widen/mricro.html](http://www.sph.sc.edu/comd/widen/mricro.html)) jeweils für jeden Patienten zu einer Bildsequenz zusammengefügt.

Mit Hilfe der Software SPM2 (Statistical Parametric Mapping 2, [www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm2/](http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm2/)) wurde der Bildursprung auf die vordere Commissur gesetzt.

Die Scans von Gehirnen wurden daraufhin auf das standardisierte Montreal Neurological Institute (MNI) T1-Template (SPM2, Wellcome Department, London UK), gemittelt über Gehirnschans von 156 gesunden Probanden, mit Hilfe eines Sets von nicht linearen Basisfunktionen, räumlich normalisiert (Ashburner et al., 1999). Durch diesen Normalisierungsschritt erfolgt die globale und regionale Anpassung von Form und Volumen der Einzelgehirne auf das vom Montreal Neurological Institute (MNI) standardisierte T1-Template als Referenzbild. Die räumliche Orientierung dieses Templates basiert auf dem Talairach-Koordinatensystem (Talairach et al., 1988).

In einem zweiten Normalisierungsschritt erfolgte die lineare Registrierung der Gehirnaufnahmen aus dem Nativraum auf die jeweils normalisierte Version mittels einer affinen Transformation durch das Programm FLIRT (FMRIB's linear Image Registration Tool; Jenkinson et al., 2001, [www.FMRIB.ox.ac.uk](http://www.FMRIB.ox.ac.uk)), um die Normalisierung iterativ zu optimieren. Die Normalisierung bewirkt die Korrektur globaler anatomischer Varianzen und ermöglicht somit den Vergleich regionaler Volumenunterschiede, hier des Hippocampus und der Amygdala, kontrolliert für globale Gesamthirnvolumendifferenzen zwischen individuellen Gehirnen (SPM2, Wellcome Department, London UK).

Nach einer nun vorgenommenen Inhomogenitätskorrektur der Signalintensitäten der linear registrierten Gehirne mit SPM2, wurden jeweils die Hälfte der Gehirne mittels MRICRO zur Vermeidung von Rätervermessungsfehlern, in der coronaren Ebene zu einer median verlaufenden Achse seitengleich gespiegelt bzw. geflippt.

Abschließend wurden alle bis hierhin konvertierten Gehirne, in das MINC-Format (Medical Imaging Net CDF) umgewandelt.

Im Zuge der Bilddatenprozessierung mussten von den 173 MCI- und 116 AD-Patienten 12 MCI- und 8 AD-Patienten aussortiert werden. Als Ausschlusskriterien galten hierbei:

- 1.) Aufnahmen mit Bewegungsartefakten, die eine Beurteilung unmöglich machen
- 2.) Scans die sich mit der verwendeten Software nicht räumlich normalisieren lassen
- 3.) Schlechte Bildqualität die nur eine sehr ungenaue Vermessung von Hippocampus und Amygdala zulassen würde.

Die nun übrig gebliebenen 161 MCI- und 108 AD-Patienten wurden durch eine der Rater-Gruppe außenstehende Person nach entsprechender Codierung randomisiert und verblindet, gleichmäßig auf die vier Messpersonen verteilt.

Die manuelle Volumetrie von Hippocampus (HC) und Amygdala (AG) dieser Patienten erfolgte mit der Software DISPLAY des Brain Imaging Center des Montreal Neurological Institute ([www.bic.mni.mcgill.ca](http://www.bic.mni.mcgill.ca)) an einer Linuxworkstation und dauerte pro Patient für alle vier Hirnregionen zusammen ca. ein- bis eineinhalb Stunden. Das DISPLAY-Programm erlaubt eine simultane Darstellung der Gehirne in coronarer, sagittaler und horizontaler Ebene und hiermit eine gleichzeitige Markierung der zu untersuchenden Strukturen in diesen drei Ebenen des Raumes. Die Software ermöglicht nach manueller Markierung der entsprechenden Gehirnstrukturen eine automatische Berechnung der vermessenen Volumina.

Die vier Messpersonen absolvierten in der Vorbereitungsphase ein intensives Training, um sich die manuelle Volumetrie anhand des Programms DISPLAY anzueignen. Hierfür wurden 10 MRT-Aufnahmen von Testpatienten des KND-Standortes LMU München verwendet.

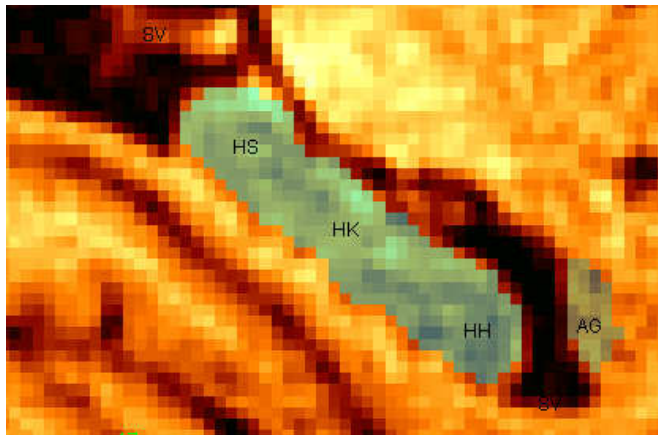
## **2.4 Methode der manuellen MRT-volumetrischen Vermessung**

Die Manuelle Vermessung von Hippocampus und Amygdala in MRT-Aufnahmen erfolgte nach einem Protokoll des McConnell Brain Imaging Centre am Montreal Neurological Institute der McGill University in Montreal, Kanada (Pruessner et al., 2000).

### **2.4.1. Manuelle Volumetrie des Hippocampus**

Der Hippocampus lässt sich grob zunächst in drei Teile gliedern (siehe Abbildung 5), den Hippocampusschwanz (HS), den Hippocampuskörper (HK) und das Hippocampushaupt (HH). Die Markierung des Hippocampus, die zuerst größtenteils in der coronaren Schnittebene durchgeführt und anschließend soweit nötig in der sagittalen und horizontalen Ebene korrigiert wurde, wurde am Hippocampusschwanz begonnen. Die Vermessung erfolgte somit von den dorsalen Schichten ausgehend nach ventral. Zum HS zählen neben Gyrus dentatus, das Cornu ammonis, der Teil des Gyrus fasciolaris (FG) der an das Cornu ammonis

(CA) angrenzt sowie Alveus und Fimbria. Nicht mit eingeschlossen wurden das Crus fornicis,



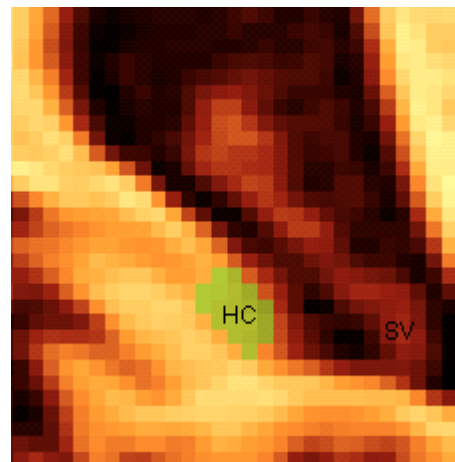
**Abbildung 5: sagittaler Schnitt zur Darstellung des Hippocampus mit Hippocampuschwanz (HS), Hippocampuskörper (HK) und Hippocampushaupt (HH); AG = Amygdala, SV = Seitenventrikel**

der Andreas-Retzius-Gyrus (ARG) und der Teil des Gyrus fasciolaris (FG) der dem ARG direkt benachbart ist.

Die Vermessung des HS wurde in der coronaren Ebene in derjenigen Schicht begonnen, in der zum ersten Mal eine ovale Pixelformation grauer Substanz,

unterhalb und medial des dreiecksförmigen Teils des Seitenventrikels zu sehen war. Der

Seitenventrikel stellt auf diese Weise in den ersten Schichten die laterale Begrenzung für den HS dar (siehe Abbildung 6), wobei zur besseren Abgrenzung gegenüber diesem, zwei Reihen von Pixel ausgelassen wurden. Dies geschah in der Annahme, dass es sich noch möglicherweise um Teile des Ventrikels handelte. Nach caudal, sowie in den ersten relevanten Schichten auch medial, war der HS durch die unmittelbar anliegende weiße Substanz gut abgrenzbar. In den sich nun anschließenden drei bis fünf vorderen Schichten gestaltete sich die Abgrenzung des HS schwieriger. Hier musste er von diversen unmittelbar anliegenden Strukturen wie dem FG und dem ARG unterschieden werden, die sich direkt mediocranial des HS erstrecken und ebenfalls als graue Substanz erscheinen. Um eine fehlerhafte Mitvermessung dieser Strukturen zu



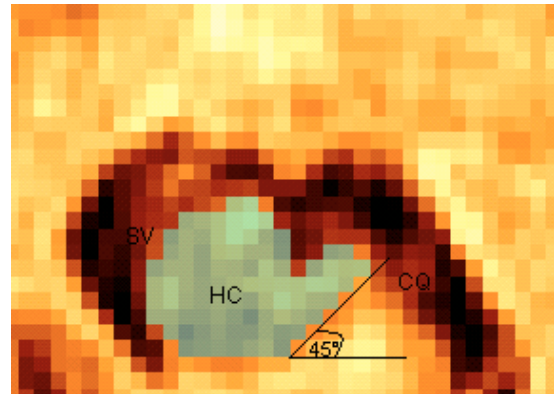
**Abbildung 6: Markierung des hinteren Anteils des Hippocampus (HC) bzw. des Hippocampuschwanzes mit der seitlichen Begrenzung durch den Seitenventrikel (SV) in coronarer Schnittebene**

verhindern, wurde zum einen eine senkrechte Linie vom medialen Ende des Seitenventrikels bis zum Gyrus parahippocampalis gezogen, als Grenze zwischen ARG und HS. Zum anderen wurde zusätzlich zur cranialen Abgrenzung des HS von FG und Teilen der crus

fornicis eine horizontale Linie vom cranialen Ende der CQ zum Seitenventrikel hin gelegt. Die dem HS nach lateral zum Seitenventrikel hin benachbarte crus fornicis wurde, solange sie mit dem HS in Verbindung stand ausgespart, und erst in späteren weiter vorne liegenden

Schichten, nachdem sie in ihrer Kontinuität durch das Ventrikelsystem unterbrochen wurde, als Fimbria mitberücksichtigt.

Der Hippocampuskörper (HK), der sich in den folgenden Schichten dem HS anschließt, bildet mit seinen Bestandteilen – Subiculum, den vier CA-Regionen, Gyrus dentatus sowie Fimbria - und dem entorhinalen Kortex (EC) auf der linken Seite eine s-förmige bzw. auf der rechten Seite eine umgekehrt s-förmige Struktur. Um das Subiculum vom EC, die beide keine Unterschiede in ihrer Intensität auf den Bildern zeigten, beständig mit größter Sicherheit in diesem Bereich des HK abzugrenzen, wurde der



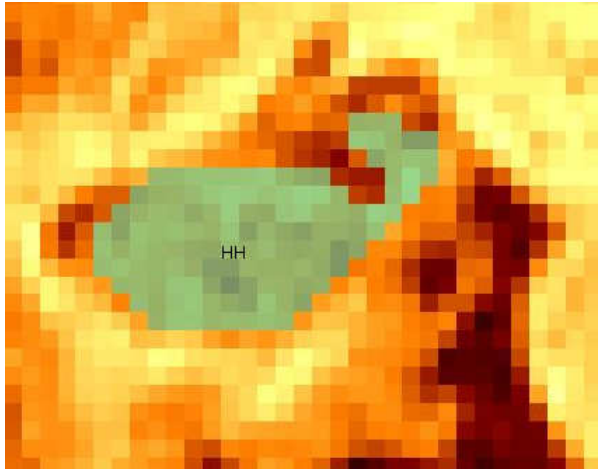
**Abbildung 7: Markierung des Hippocampus (HC) im Bereich seines Körpers, lateral begrenzt durch den Seitenventrikel (SV), 45° Linie zur Horizontalen als Hilfe zur Begrenzung gegenüber dem entorhinalen Kortex; CQ = Cisterna quadrangularis**

Hippocampus kontinuierlich in den einzelnen Schichten an seinem medialen Rand entlang einer Linie gezeichnet, die mit der am caudalen Rand des Hippocampus markierten Pixelreihe einen Winkel von 45° bildet (siehe Abbildung 7). Inferolateral wurde zum Ausschluss des benachbarten Gyrus parahippocampalis aus der Vermessung, die untersten Pixelschicht grauer Substanz von der Markierung ausgenommen. Das untere Horn des Seitenventrikels stellte die laterale Begrenzung des HK dar, wobei, wie im Bereich des HS, mindestens die dem Seitenventrikel unmittelbar anliegende Pixelschicht grauer Substanz ausgespart wurde. Die CQ stellte die superomediale Grenze des HK dar, wobei die äußerste mediale Pixelschicht zur CQ hin, als Bestandteil der Zisterne, nicht bei der Messung berücksichtigt wurde. Am superolateralen Rand des HK wurde die Fimbria, die dabei als weiße Substanz erschien, wie bereits für den HS beschrieben, mit eingeschlossen. In Fällen in denen sich zusätzlich direkt unmittelbar am oberen Rand der Fimbria graue Substanz erstreckte, wurde hiervon die erste Pixelschicht auch mitgezeichnet, da mit hoher Sicherheit diese grauen Pixelreihen auch Zellen des Hippocampus enthalten.

Sehr dunkle bzw. schwarze Pixel die einzeln oder gruppiert innerhalb des Hippocampus auftraten und sich über mindestens zwei Schichten erstreckten wurden, in der Annahme, dass es sich um Teile des Ventrikelsystems handelte ausgespart, allerdings ohne eine hier unmittelbar angrenzende Pixelreihe zusätzlich auszulassen.

Das Haupt des Hippocampus (HH) erschien in derjenigen koronaren Schicht, in der sich der Recessus uncinatus des HH superomedial als Teil des Hippocampus zeigte. Da im Bereich des oberen Teils des HH die graue Substanz sich als eine Mischung aus Amygdala,

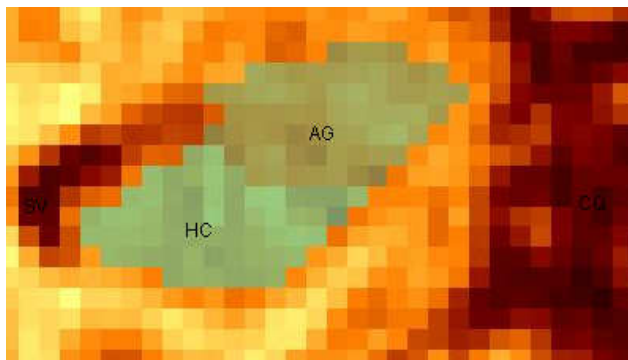
Hippocampus und Teilen der Basalganglien darstellte, gestaltete sich die Abgrenzung hier durchaus schwierig. Als sehr wichtige Leitstrukturen zeigten sich in diesen Schichten der Recessus uncinatus des unteren Horns des Seitenventrikels und falls er zu erkennen war der Alveus zur vorderen und seitlichen Abgrenzung des HH.



**Abbildung 8: Das Hippocampushaupt (HH) in der coronaren Schnittebene**

Die mediale und untere Begrenzung des HH wurden, wie bereits zuvor für HS und HK beschrieben markiert. Auf diese Weise wurden wiederum Subiculum, die vier CA-Regionen und der Gyrus dentatus als Teil des HH miteingeschlossen. Der Sulcus uncalis erwies sich als ausgezeichnete Hilfsstruktur zur unteren Begrenzung des Hippocampus.

In der sagittalen und horizontalen Schnittebene wurden die markierten Grenzen überprüft und bei Bedarf korrigiert, wobei unter anderem insbesondere die vordere Begrenzung in den sagittalen Schichten besser abzuschätzen war, da sich beispielsweise hier der Alveus häufig leichter identifizieren ließ.



**Abbildung 9: Übergang zwischen Hippocampus (HC) und Amygdala (AG) in der coronaren Ebene; (SV) Seitenventrikel, (CQ) Cisterna quadrangularis**

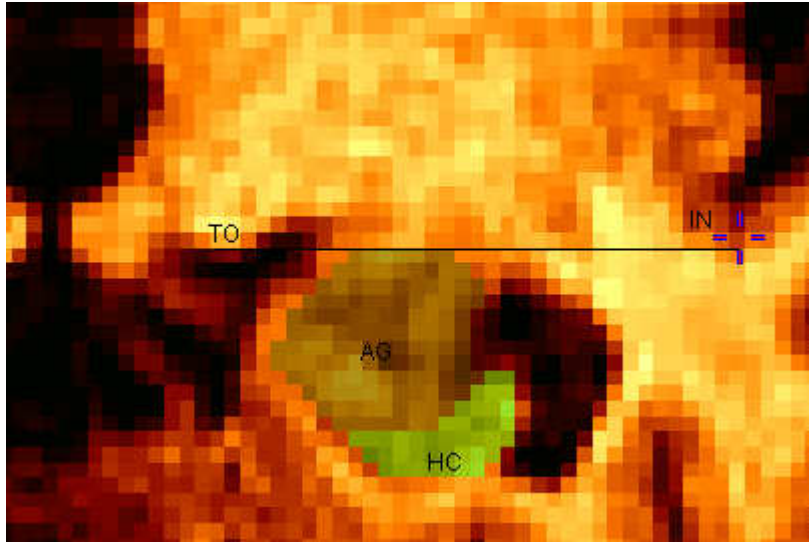
#### 2.4.2 Manuelle Volumetrie der Amygdala

Die Amygdala (AG) wurde zunächst hauptsächlich in der horizontalen Ebene vermessen und anschließend in der coronaren Ebene, sowie zum Teil in der sagittalen, korrigiert. Als anatomische Struktur ist die AG Bestandteil des Temporallappens und erstreckt sich als graue Substanz in seinen oberen medialen Anteilen. Da die hier angrenzenden Strukturen, die ebenfalls als graue Substanz erscheinen, wie zum Beispiel die Basalganglien und der EC, sich



in MRT-Aufnahmen nur sehr schwer von AG unterscheiden lassen, gestaltete sich die Abgrenzung und Vermessung der AG als schwierige Aufgabe.

Umgeben wird die AG lateral von Teilen des Putamen, inferolateral vom temporalen Horn des Seitenventrikels, der die AG hier von angrenzenden Strukturen trennt, inferomedial vom



intrarhinalen Sulcus, der die Grenze zum EC darstellt, sowie vom entorhinalen Sulcus als Grenze zur Substantia innominata.

Die Vermessung dieser tropfen- bzw. olivenförmigen Struktur wurde in der coronaren Ebene mit dem hinteren Ende der AG, in der Schicht begonnen, in der sich zum

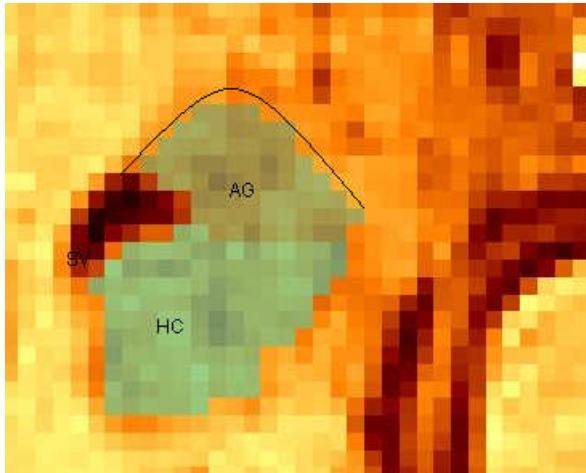
**Abbildung 10: Kraniale Begrenzung der Amygdala (AG) durch horizontale Hilfslinie ausgehend vom Sulcus circularis der Insel (IN) hin zum Tractus opticus (TO); HC = Hippocampus**

ersten Mal graue Substanz oberhalb des Alveus zeigte. Hier liegt gleichzeitig der Hippocampuskopf seitlich der AG an. Um Teile von Putamen und Claustrum sicher von der Vermessung auszuschließen, wurde zur oberen Begrenzung der AG von diesen Strukturen, eine horizontale Linie vom Tractus opticus hin zur Basis des unteren Anteils des Sulcus circularis der Insel gezogen (siehe Abbildung 10). In einigen Gehirnen zeigte sich allerdings in diesem cranialen Bereich der AG eine schmale Schicht weißer Substanz, sodass die AG auch ohne die Hilfestellung der horizontalen Linie nach cranial vom Putamen mit seiner grauen Substanz gut unterschieden werden konnte.

Zur Abschätzung der medialen und lateralen Grenzen der AG wurde die horizontale Ebene verwendet. In den hinteren cranialen Anteilen der AG war die mediale Begrenzung durch die hier unmittelbar benachbarte Cisterna ambiens vorgegeben, wobei die eine, der Zisterne direkt anliegende Pixelschicht grauer Substanz, als zu dieser gehörig, ausgelassen wurde. In den weiter caudal, sowie vorne liegenden medialen Anteilen der AG, galt es wiederum den EC zu erkennen und von der Vermessung auszugrenzen. Um dies zu bewerkstelligen wurde eine Linie als Halbkreis vom lateralen Ende des Seitenventrikels zum Alveus hin gelegt bzw. falls der Alveus nicht sichtbar war, zum recessus uncinatus des unteren Horns des Seitenventrikels (siehe Abbildung 11). Gleichzeitig wurde durch diesen Halbkreis auch die laterale

Begrenzung der AG festgelegt. Falls der EC sichtbar und abgrenzbar war wurde er einfach, ohne die Hilfestellung des Halbkreises von der Vermessung ausgeschlossen.

Für die anteriore Begrenzung der AG wurde weiterhin die horizontale Ebene herangezogen. Hier diente der Schluss des Sulcus lateralis, der relativ leicht in dieser Ebene identifiziert werden konnte als Begrenzung.



**Abbildung 11: Amygdala (AG) und Hippocampus (HC) in der horizontalen Schnittebene; Halbkreis vom Seitenventrikel (SV) ausgehend als Hilfestellung zur Abgrenzung der Amygdala gegenüber dem entorhinalen Kortex**

Die untere Grenze ließ sich am besten in der koronaren Ebene beurteilen. Der Tentoriumsschlitz konnte hier am Besten als Begrenzung der AG vom EC herangezogen werden, indem graue Substanz die seitlich unterhalb der des Schlitzes zu finden war von der Vermessung ausgegrenzt wurde.

Nach Markierung der Hippocampus- und Amygdalaflächen auf den einzelnen Schnittbildern, erfolgte durch eine in das DISPLAY – Programm integrierte Funktion die Berechnung der Volumina der vier Hirnstrukturen in  $\text{mm}^3$ . Die auf diese Weise ermittelten Volumina wurden abschließend in den ursprünglichen Nativraum übertragen. Dies war notwendig, da wie im Rahmen der Bilddatengenerierung eingangs beschrieben jedes Gehirn auf seine normalisierte Version registriert und in einen Standardraum übertragen wurde. Für diese Rückrechnung bzw. Korrektur erfolgte eine Division der berechneten Volumina durch die Determinante der Transformationsmatrix der affinen Registrierung im standardisierten Raum. Bei den um die mediane Achse gespiegelten Gehirnen mussten die vermessenen Volumina auf die korrekte Seite zurück übertragen werden. Das heißt, die auf der rechten Seite ursprünglich markierten Strukturen entsprachen denen auf der linken Seite und umgekehrt. Die Volumina wurden damit bei den gespiegelten Gehirnen der entsprechend richtigen Seite zugewiesen.

## 2.5 Statistische Auswertung

Die Unterschiede der klinischen Charakteristika Alter, Geschlecht und MMST zwischen der MCI- und der AD-Gruppe wurden, sowohl über alle Zentren zusammen als auch für jedes



Zentrum einzeln, überprüft. Für die Variablen Alter und MMST erfolgte dies anhand des T-Tests nach Student für unabhängige Stichproben. Ein möglicher Unterschied in der Geschlechtsverteilung zwischen den beiden Diagnosegruppen wurde mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests einer Prüfung unterzogen. Für alle drei Variablen wurde ein Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  gewählt.

Gruppen- und Geschlechtsunterschiede im Hippocampus- und Amygdalavolumen wurden mittels der Kovarianzanalyse (ANCOVA) untersucht, mit Diagnose (MCI vs. AD), Zentrum und dem Geschlecht als festen Faktoren und dem Alter als Kovariate. Anschließend erfolgte entsprechend monozentrisch für insgesamt sechs der zwölf Zentren, in denen die Patientenzahlen in den beiden Diagnosegruppen relativ ausgeglichen waren, getrennt für jede der vier Hirnregionen wiederum jeweils eine Kovarianzanalyse mit Diagnose, Geschlecht und Alter als unabhängigen Variablen um auch hier die Ergebnisse auf Zentrumsebene zu überprüfen.

Zur besseren Vergleichbarkeit der volumetrischen Ergebnisse zwischen den Zentren erfolgte eine Berechnung der Effektstärken in denen sich das Ausmaß der Volumenunterschiede zwischen MCI und AD widerspiegelt. In einem T-Test für eine Stichprobe wurden die Effektstärken auf einen signifikanten Unterschied zum Testwert Null untersucht.

Für die kovarianzanalytischen Vergleiche erfolgte, aufgrund der vier simultanen Tests die durchgeführt wurden eine Korrektur des Signifikanzniveaus nach Bonferroni auf  $\alpha = 0,05/2 = 0,025$  für Hippocampus und Amygdala.

Die Statistischen Auswertungen wurden mit dem Programm Statistical Package for Social Science (SPSS Version 14) durchgeführt.

Die Interraterreliabilität von 4 Ratern betrug für den Hippocampus  $r = 0,96$  bis  $0,97$  ( $p < 0,0001$ ) und für die Amygdala  $r = 0,90$  bis  $0,91$  ( $p < 0,0001$ ).

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Klinische Charakteristika der Untersuchungsgruppen

Insgesamt wurden 269 Patienten aus zwölf Zentren des KND untersucht (siehe Tabelle 4). Aus diesem Pool waren es 161 Patienten mit der Diagnose MCI und 108 Patienten mit manifester AD. Die an unserer Studie teilnehmenden MCI-Patienten zeigten das amnestische Krankheitsbild, wobei zwischen single- und multidomain nicht unterschieden wurde.

	MCI	AD	P – Wert
Anzahl	161	108	
Alter (SD)	67,96 (8,127)	71,58 (7,689)	<0,0001
Geschlecht (m/w)	85/76	46/62	n.s.
MMSE (SD)	26,94 (2,433)	24,14 (3,268)	<0,0001

Tabelle 4: Klinische Charakteristika der Untersuchungsgruppen für alle Zentren zusammen

(Untersuchung signifikanter Unterschiede für Alter und MMSE mit dem T-Test nach Student und der Geschlechtsverteilung mit dem Chi-Quadrat-Test mit signifikanten Unterschieden bei  $p < 0,05$ , n.s. = nicht signifikant, SD = Standardabweichung)

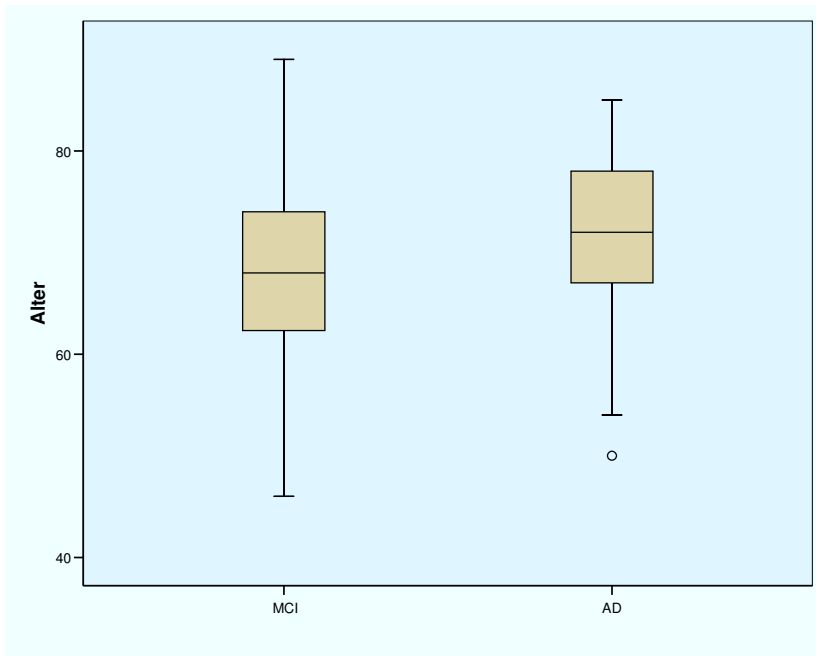
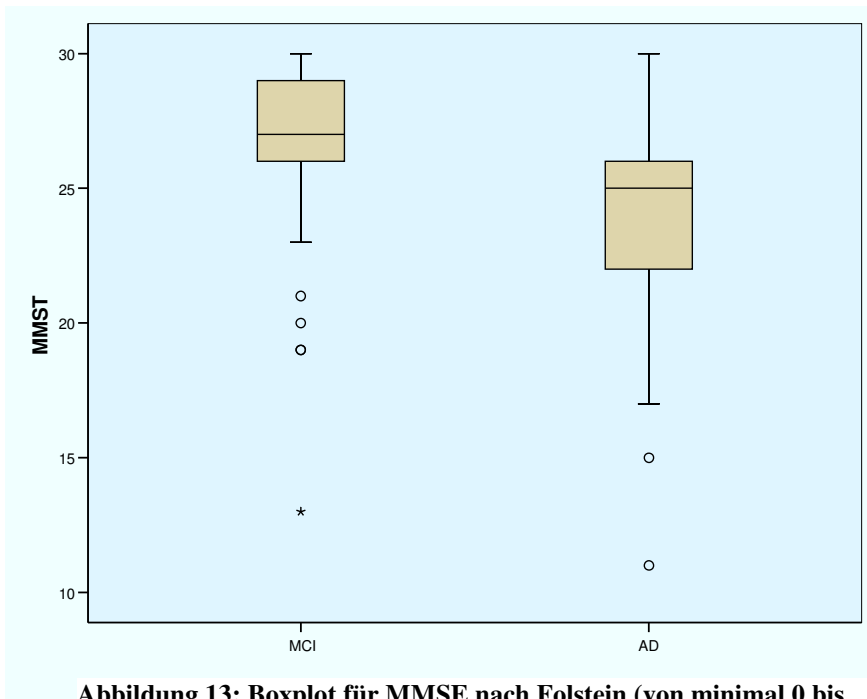


Abbildung 12: Boxplot Alter bei MCI und AD für alle Zentren zusammen; untere bzw. obere Begrenzung der Box entspricht der 25. bzw. 75. Perzentile und damit dem Interquartilenabstand; die Linie innerhalb der Box gibt den Median an, mit einem Wert von 69 Jahren für MCI und von 72 Jahren für AD; die Linien oberhalb bzw. unterhalb der Box zeigen den größten bzw. kleinsten Wert an, sofern keine Ausreißer vorliegen; der Kreis steht für einen Ausreißer der über dem 1,5-fachen Interquartilenabstand liegt

Für die Altersverteilung zwischen der MCI-Gruppe (siehe Abbildung 12), mit einem Durchschnittsalter von 67,96 (+/- 8,127) Jahren und der AD-Gruppe, mit einem Durchschnittsalter von 71,58 (+/- 7,689) Jahren, ergab sich im T-Test ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,0001$ ). Hinsichtlich des Geschlechts zeigte sich im Chi-Quadrat-Test kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen ( $p = 0,1$ ), wobei sich in der MCI-Population 85 Männer und 76 Frauen und der AD-Gruppe 46 Männer

und 62 Frauen gegenüberstanden. Im Vergleich der MMSE-Werte (siehe Tabelle 5 und Abbildung 13) waren die beiden Gruppen mit einem Mittelwert von 26,94 (+/- 2,433) Punkten bei MCI und einem Mittelwert von 24,14 (+/- 3,268) Punkten auf der AD Seite erwartungsgemäß im T-Test signifikant verschieden ( $p < 0,0001$ ).

Die Verteilung von Alter, Geschlecht und MMSE zwischen MCI und AD für die einzelnen Zentren sind in Tabelle 5 dargestellt.



**Abbildung 13: Boxplot für MMSE nach Folstein (von minimal 0 bis maximal 30 Punkte) für MCI und AD über alle Zentren zusammen; Begrenzung der Box unten durch 25. Perzentile bzw. oben durch 75. Perzentile und damit dem Interquartilenabstand; Linie innerhalb der Box = Median, mit einem Score von 27 Punkten für MCI und von 25 Punkten für AD; Linie oberhalb bzw. unterhalb der Box entspricht größtem bzw. kleinstem Wert wenn keine Ausreißer vorliegen; die Kreise entsprechen Werten die mehr als anderthalb Interquartilenabstände außerhalb der Box liegen, der Stern entspricht einem Wert mehr als drei Interquartilenabstände außerhalb, diese Werte sind damit als Ausreißer zu werten**

**Tabelle 5: Klinische Charakteristika der Untersuchungsgruppen nach Zentren**  
getrennt (Untersuchung signifikanter Unterschiede für Alter und MMSE mit dem T-Test nach Student  
und der Geschlechtsverteilung mit dem Chi-Quadrat-Test, signifikante Unterschiede bei  $p < 0,05$ , n.s. =  
nicht signifikant, SD = Standardabweichung)

	<b>MCI</b>	<b>AD</b>	<b>P – Wert</b>
<b>Berlin</b>			
<b>Anzahl</b>	14	2	
<b>Alter (SD)</b>	66,86 (6,075)	77,00 (8,485)	n.s.
<b>Geschlecht (m/w)</b>	10/4	2/0	n.s.
<b>MMSE (SD)</b>	27,29 (1,773)	25,00 (3,657)	0,004
<b>Bonn</b>			
<b>Anzahl</b>	17	20	
<b>Alter (SD)</b>	70,76 (8,533)	72,20 (5,926)	n.s.
<b>Geschlecht (m/w)</b>	10/7	9/11	n.s.
<b>MMSE (SD)</b>	27,35	25,00	0,003
<b>Düsseldorf</b>			
<b>Anzahl</b>	21	7	
<b>Alter (SD)</b>	64,48 (7,865)	70,57 (8,829)	n.s.
<b>Geschlecht (m/w)</b>	10/11	2/5	n.s.
<b>MMSE (SD)</b>	27,43 (1,886)	22,43 (1,988)	<0,0001
<b>Erlangen</b>			
<b>Anzahl</b>	10	8	
<b>Alter (SD)</b>	61,10 (7,549)	70,00 (6,481)	0,018
<b>Geschlecht (m/w)</b>	6/4	4/4	n.s.
<b>MMSE (SD)</b>	28,10 (1,197)	21,88 (3,182)	0,001
<b>Frankfurt</b>			
<b>Anzahl</b>	2	2	
<b>Alter (SD)</b>	71,00 (5,657)	71,00 (5,657)	n.s.
<b>Geschlecht (m/w)</b>	1/1	1/1	n.s.
<b>MMSE (SD)</b>	25,50 (0,707)	22,00 (7,071)	n.s.
<b>Freiburg</b>			
<b>Anzahl</b>	10	10	
<b>Alter (SD)</b>	64,50 (5,798)	69,90 (9,574)	n.s.
<b>Geschlecht (m/w)</b>	7/3	6/4	n.s.
<b>MMSE (SD)</b>	27,00 (1,633)	23,00 (2,749)	0,001
<b>Göttingen</b>			
<b>Anzahl</b>	3	7	
<b>Alter (SD)</b>	71,67 (5,132)	67,71 (7,342)	n.s.
<b>Geschlecht (m/w)</b>	½	¾	n.s.
<b>MMSE (SD)</b>	26,00 (3,000)	24,29 (2,138)	n.s.

<b>Hamburg</b>			
Anzahl	9	17	
Alter (SD)	70,78 (4,842)	73,12 (7,499)	n.s.
Geschlecht (m/w)	3/6	9/8	n.s.
MMSE (SD)	28,11 (2,088)	26,35 (2,178)	0,059
<b>Heidelberg</b>			
Anzahl	14	4	
Alter (SD)	69,57 (8,244)	73,75 (7,136)	n.s.
Geschlecht (m/w)	8/6	2/2	n.s.
MMSE (SD)	26,79 (1,805)	19,50 (6,028)	n.s.
<b>Leipzig</b>			
Anzahl	22	6	
Alter (SD)	65,09 (8,530)	68,83 (13,834)	n.s.
Geschlecht (m/w)	8/14	2/4	n.s.
MMSE (SD)	28,09 (1,342)	23,67 (2,422)	<0,0001
<b>München</b>			
Anzahl	33	17	
Alter (SD)	71,70 (8,080)	74,36 (7,478)	n.s.
Geschlecht (m/w)	17/16	3/14	0,021
MMSE (SD)	25,24 (3,674)	24,71 (2,640)	n.s.
<b>Mannheim</b>			
Anzahl	6	8	
Alter (SD)	71,00 (6,870)	68,63 (5,449)	n.s.
Geschlecht (m/w)	4/2	3/5	n.s.
MMSE (SD)	25,83 (2,041)	24,58 (3,055)	n.s.

### 3.2 Ergebnisse der Volumetrie

#### 3.2.1 Hippocampusvolumen gepoolt über alle Zentren

Der Hippocampus zeigte, über alle zwölf Zentren gemeinsam gerechnet (siehe Tabelle 6 und Abbildung 14), sowohl auf der rechten wie auf der linken Seite ein deutlich reduziertes Volumen der AD-Gruppe im Vergleich zur MCI-Gruppe, mit einer mittleren Differenz von MCI zu AD für den linken Hippocampus von 356,81 mm<sup>3</sup> und von 378,50 mm<sup>3</sup> für den rechten. Insgesamt hatte der Hippocampus links bzw. rechts bei AD ein um 18,5% bzw. 19,5% kleineres Volumen. Dieser Unterschied zwischen den beiden Diagnosegruppen erwies sich sowohl auf der linken ( $p < 0,001$ ;  $F(1; 221) = 21,360$ ) als auch auf der rechten Seite ( $p <$

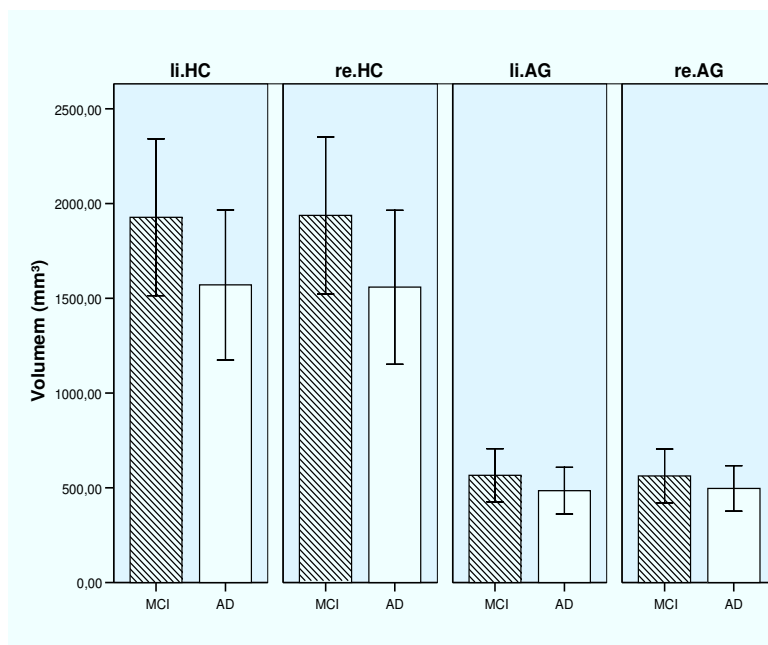
0,001;  $F(1; 221) = 28,054$ ) als signifikant und blieb es auch nach erfolgter Bonferroni-Korrektur.

	<b>li. Hippocampus (SD)</b>	<b>li. Amygdala (SD)</b>	<b>re. Hippocampus (SD)</b>	<b>re. Amygdala (SD)</b>
<b>MCI</b>	1926,47 (414,25)	565,43 (139,80)	1936,56 (414,73)	561,68 (142,35)
<b>AD</b>	1569,66 (396,38)	484,77 (123,30)	1558,06 (406,62)	496,49 (119,98)

**Tabelle 6: Volumen in mm<sup>3</sup> für MCI und AD für alle Zentren zusammen**

Zwar zeigte links- ( $p < 0,001$ ;  $F(11; 221) = 3,319$ ) und auch rechtseitig ( $p = 0,003$ ,  $F(11; 221) = 2,692$ ) die Variable Zentrum einen signifikanten Haupteffekt, eine signifikante Interaktion zwischen den eingesetzten Faktoren ließ sich jedoch nicht feststellen ( $p > 0,5$ ). Es bestand damit kein signifikanter Unterschied im Effekt der Diagnose auf das vermessene Hippocampusvolumen zwischen den Zentren.

Ein signifikanter Effekt des Geschlechts auf die ermittelten Volumina von linkem und rechtem Hippocampus zeigte sich nicht.



**Abbildung 14: Mittleres Volumen in mm<sup>3</sup> von linkem und rechtem Hippocampus (HC) und linker und rechter Amygdala (AG) im Vergleich zwischen MCI- und AD-Patienten; die Fehlerbalken entsprechen einer Standardabweichung von -1 bis +1**

### 3.2.2 Amygdala über alle Zentren

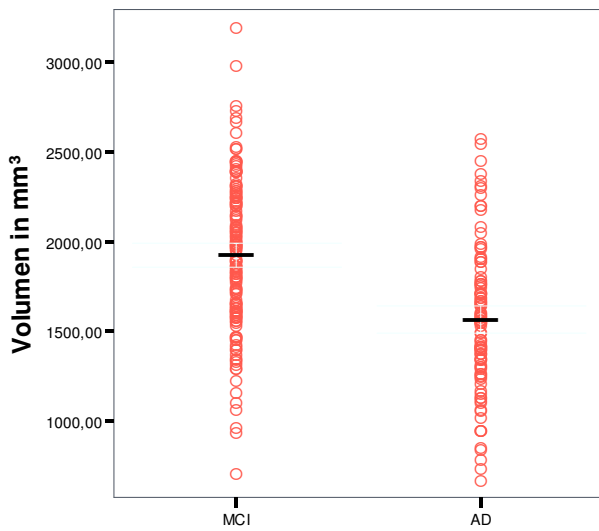
Auch für die Amygdala (siehe Tabelle 6 und Abbildung 14) konnte ein vermindertes Volumen bei den AD-Patienten festgestellt werden, wobei der absolute Unterschied für die

rechte Amygdala zwischen AD und MCI mit  $65,19 \text{ mm}^3$  (-11,6%) etwas geringer ausfiel als auf der linken Seite mit  $80,66 \text{ mm}^3$  (-14,3%). Die Differenz zwischen den beiden Diagnosegruppen zeigte sich auch in der kovarianzanalytischen Untersuchung links ( $p = 0,042$ ;  $F(1; 221) = 4,202$ ) als auch rechts ( $p = 0,022$ ,  $F(1; 221) = 5,322$ ) signifikant. Nach durchgeführter Bonferroni-Korrektur blieb beidseits für den Effekt der Diagnose auf das Volumen noch ein deutlicher Trend hin zu einem signifikanten Unterschied zwischen MCI und AD.

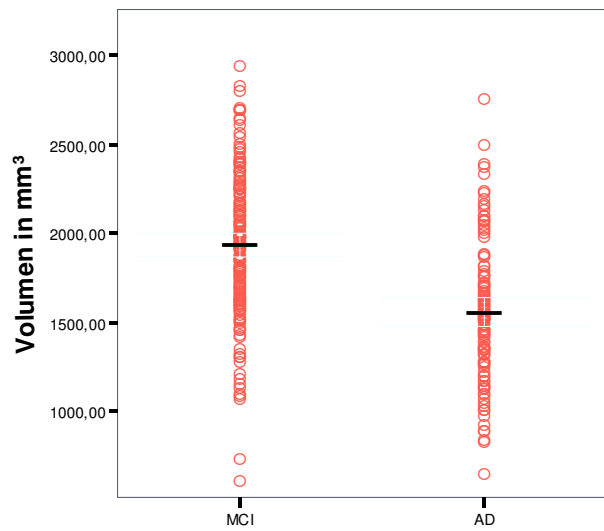
Der Faktor Zentrum zeigte lediglich für die linke Amygdala einen signifikanten Haupteffekt ( $p = 0,015$ ,  $F(11; 221) = 2,205$ ) auf das Volumen. Eine signifikante Wechselwirkung zwischen Zentrum und Diagnose ergab sich jedoch auch für diese Gehirnregion nicht, so dass wiederum kein Unterschied im Effekt der Diagnose auf das Volumen zwischen den verschiedenen Zentren angenommen werden darf.

In der Kovarianzanalyse konnte man für das Geschlecht einen signifikanten Haupteffekt auf die Vermessung der Volumina der Amygdala (links  $p = 0,002$ , rechts  $p = 0,005$ ) erkennen, eine Interaktion mit der Diagnose ergab sich aber nicht.

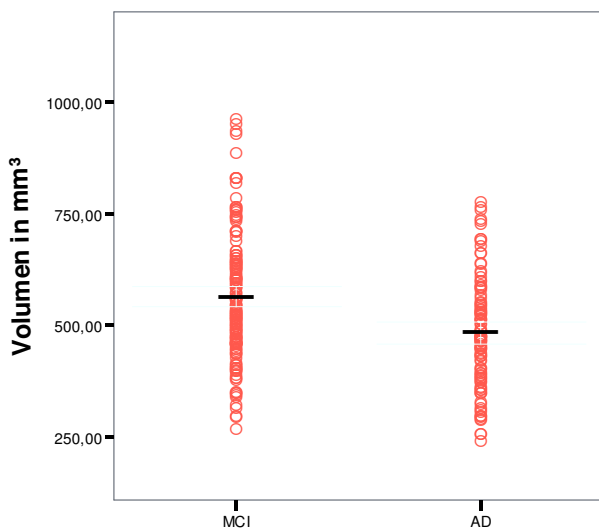
Zur Verdeutlichung der Streuung der Volumenwerte von Hippocampus und Amygdala beidseits dienen die Abbildungen 15a bis 16b auf der folgenden Seite.



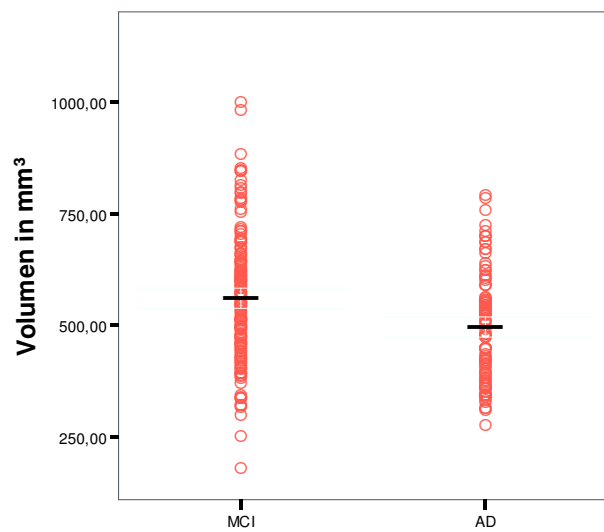
**Abbildung 15a linker Hippocampus:**  
**Streudiagramm des Volumens in mm<sup>3</sup> bei MCI und AD mit Angabe des Mittelwerts (Balken)**



**Abbildung 15b rechter Hippocampus:**  
**Streudiagramm des Volumens in mm<sup>3</sup> bei MCI und AD mit Angabe des Mittelwerts (Balken)**



**Abbildung 16a linke Amygdala:**  
**Streudiagramm des Volumens in mm<sup>3</sup> bei MCI und AD mit Angabe des Mittelwerts (Balken)**



**Abbildung 16b rechte Amygdala:**  
**Streudiagramm des Volumens in mm<sup>3</sup> bei MCI und AD mit Angabe des Mittelwerts (Balken)**



### 3.2.3 Ergebnisse der Volumetrie von Hippocampus und Amygdala in sechs einzelnen Zentren

Für die Zentren in denen die Diagnosegruppen hinsichtlich der Patientenzahl relativ ausgeglichen bzw. ausgewogen waren, wurde im Hinblick auf die Untersuchung der multizentrischen Varianz des Gruppenunterschieds von MCI und AD jeweils in jedem einzelnen dieser Zentren der Einfluss der Diagnose auf das vermessene Volumen von Hippocampus und Amygdala untersucht. Es handelte sich hierbei um die sechs Zentren Bonn, Erlangen, Freiburg, Hamburg, LMU-München und Mannheim exemplarisch für den Vergleich von Effektstärken monozentrischer gegenüber multizentrischer Auswertung.

#### Hippocampus

Vergleicht man nun die Volumina zwischen den beiden Diagnosegruppen in den einzelnen der sechs ausgewählten Zentren, so zeigte sich, dass der Hippocampus beidseits in jedem Zentrum wiederum bei der MCI-Gruppe numerisch, allerdings nicht konsistent signifikant, größer ausfiel als bei AD (Tabelle 7 und Abbildungen 17 und 18).

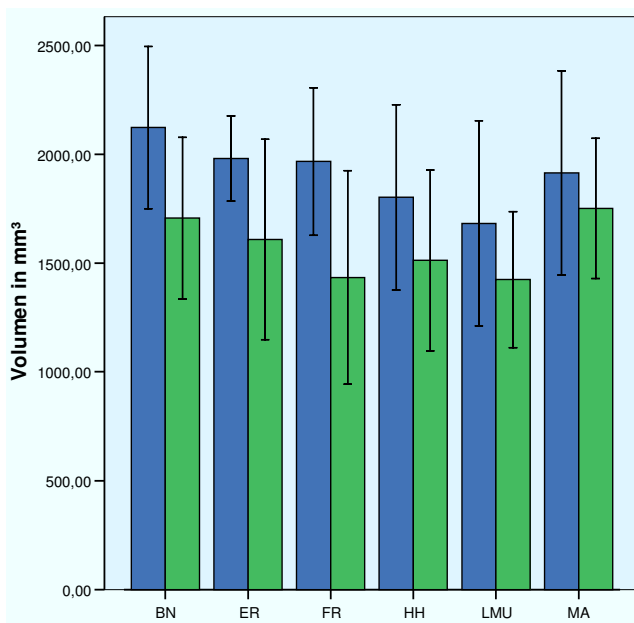


Abbildung 17: Volumen des linken Hippocampus in mm<sup>3</sup> bei MCI und AD getrennt nach Zentren

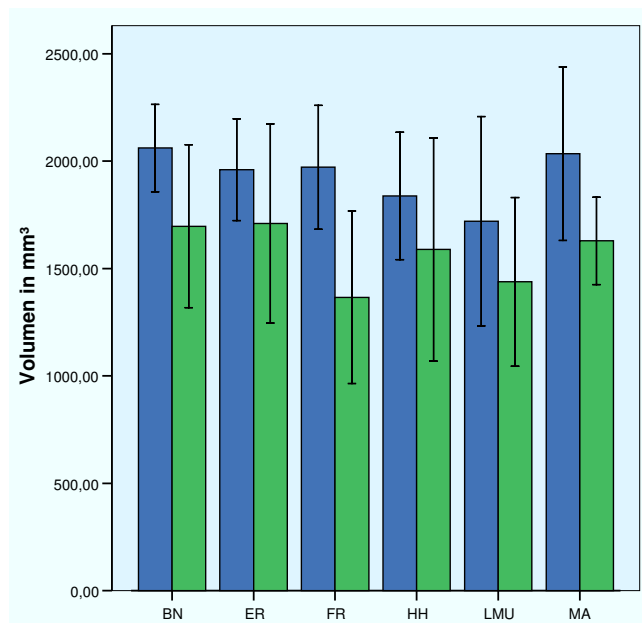


Abbildung 18: Volumen des rechten Hippocampus in mm<sup>3</sup> bei MCI und AD getrennt nach Zentren

Für den linken Hippocampus zeigte sich in der ANCOVA ein signifikanter Unterschied des Volumens zwischen den beiden Diagnosegruppen in 2 von 6 Zentren, für die eine zentrumsspezifische Analyse gemacht wurde, nämlich in Bonn ( $p = 0,003$ ;  $F(1; 32) = 10,298$ ) sowie in Freiburg ( $p = 0,030$ ;  $F(1; 15) = 5,709$ ). Nach erfolgter Bonferroni-Korrektur ließ sich jedoch nur noch in Bonn für die Diagnose ein signifikanter Effekt auf das vermessene Volumen feststellen.

Auch rechtsseitig zeigten lediglich die Patientengruppen in Bonn ( $p = 0,003$ ;  $F(1; 32) = 10,657$ ) und Freiburg ( $p = 0,004$ ;  $F(1; 15) = 11,457$ ) für die Variable Diagnose einen signifikanten Unterschied im Volumen des Hippocampus erkennen, der schließlich auch nach Bonferroni-Korrektur erhalten blieb.

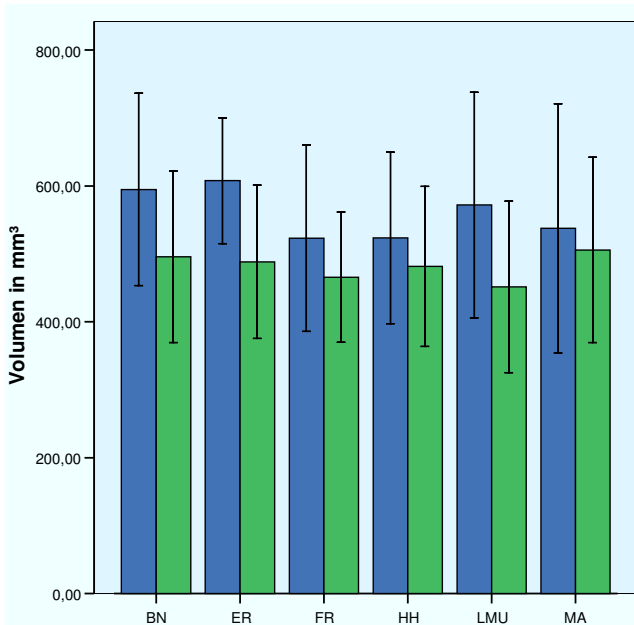
	li. Hippocampus (SD)		li. Amygdala (SD)		re. Hippocampus (SD)		re. Amygdala (SD)	
	MCI	AD	MCI	AD	MCI	AD	MCI	AD
<b>Bonn</b>	2122,34 (373,34)	1706,13 (371,54)	594,95 (141,63)	496,02 (126,27)	2060,85 (203,26)	1696,79 (378,72)	595,58 (120,04)	502,69 (129,06)
<b>Erlangen</b>	1980,73 (195,49)	1608,81 (460,37)	607,74 (92,43)	488,46 (112,92)	1960,62 (237,05)	1709,49 (462,89)	579,45 (140,15)	547,65 (114,96)
<b>Freiburg</b>	1966 (338,93)	1433,90 (490,10)	523,26 (137,13)	465,79 (95,82)	1971,29 (288,04)	1365,97 (401,69)	504,96 (143,54)	468,96 (107,82)
<b>Hamburg</b>	1801,62 (425,68)	1511,96 (415,39)	523,64 (126,07)	481,63 (117,67)	1837,98 (297,31)	1588,28 (519,32)	470,29 (160,56)	545,06 (103,35)
<b>LMU</b>	1682,35 (471,50)	1424,08 (312,80)	571,90 (166,20)	451,67 (126,29)	1720,07 (487,25)	1438,25 (392,74)	550,32 (142,69)	476,61 (133,91)
<b>Mannheim</b>	1913,74 (469,36)	1751,12 (321,95)	537,63 (183,63)	505,82 (136,31)	2034,59 (404,04)	1628,90 (203,64)	596,96 (204,58)	498,73 (95,19)

Tabelle 7: Volumen in mm<sup>3</sup> bei MCI und AD nach Zentren getrennt (SD = Standardabweichung)

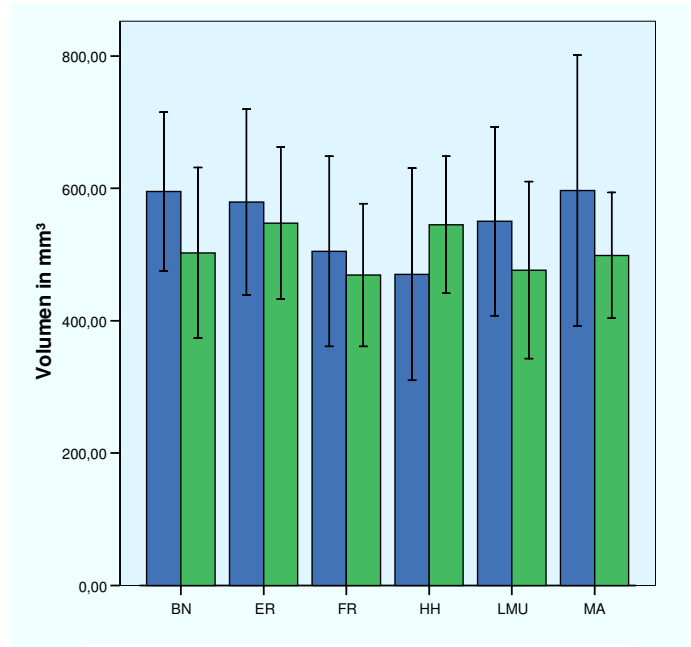
## Amygdala

Im zentrumsbezogenen Gruppenvergleich der Amygdala (siehe Tabelle 7 sowie Abbildungen 19 und 20) zeigte sich für die linke Seite ein einheitliches Bild mit durchgängig größeren Volumina der MCI-Gruppe im Vergleich zur AD-Gruppe. Kovarianzanalytisch war hier in zwei der sechs näher betrachteten Zentren ein Trend hin zu einem signifikanten Unterschied

zwischen den Diagnosegruppen feststellbar, nämlich Bonn ( $p = 0,061$ ;  $F(1; 32) = 3,765$ ) und München ( $p = 0,060$ ;  $F(1; 45) = 3,711$ ) ohne Berücksichtigung der Bonferroni-Korrektur.



**Abbildung 19: Volumen der linken Amygdala in mm³ bei MCI und AD getrennt nach Zentren**



**Abbildung 20: Volumen der rechten Amygdala in mm³ bei MCI und AD getrennt nach Zentren**

Auf der rechten Seite wiesen fünf Zentren numerisch ein größeres Amygdalavolumen in der MCI-Gruppe auf. Nur in einem Zentrum in Bonn war in der ANCOVA ein statistisch signifikanter Unterschied der Diagnosen ( $p = 0,042$ ;  $F(1; 32) = 4,483$ ), im Volumen der rechten Amygdala feststellbar, allerdings ohne Berücksichtigung der Bonferroni-Korrektur.

In Hamburg jedoch wurde die rechte Amygdala in der AD-Population sogar um  $74,77 \text{ mm}^3$  größer als bei den MCI-Patienten vermessen, was sich allerdings in der ANCOVA nicht als signifikant erwies.

In keiner der vermessenen Gehirnregionen ergab sich in den einzelnen Zentren eine signifikante Interaktion zwischen den in der Kovarianzanalyse eingesetzten Variablen.

### **Vergleich der Volumetrieresultate zwischen den Zentren anhand der Effektstärken**

Für den Faktor Diagnose MCI oder AD bzw. für die ermittelten Volumenunterschiede zwischen MCI und AD wurden für die einzelnen Zentren die Effektstärken errechnet.

Zentrum (MCI/AD)	li. Hippocampus	li. Amygdala	re. Hippocampus	re. Amygdala
Bonn (17/20)	d=1,13; p=0,003	d=0,69; p=0,061	d=1,15; p=0,003	d=0,75; p=0,042
Erlangen (10/8)	d=0,42; n.s.	d=0,64; n.s.	d=0,26; n.s.	d=0,22; n.s.
Freiburg (10/10)	d=1,23; p=0,030	d=0,45; n.s.	d=1,75; p=0,004	d=0,27; n.s.
Hamburg (9/17)	d=0,56; n.s.	d=0,46; n.s.	d=0,57; n.s.	d=0,59*; n.s.
München (33/17)	d=0,38; n.s.	d=0,57; p=0,060	d=0,25; n.s.	d=0,30; n.s.
Mannheim (6/8)	d=0,10; n.s.	d=0,07; n.s.	d=1,04; n.s.	d=0,58; n.s.
Mittelwert der monozentrischen Effektstärken	d=0,63	d=0,48	d=0,83	d=0,45
Multizentrische Effektstärke aller 6 Zentren	d=0,62; p<0,001	d=0,28; p=0,042	d=0,71; p<0,001	d=0,32; p=0,020

**Tabelle 8: Effektstärken (d) des Faktors Diagnose für den Volumenunterschied zwischen MCI und AD in den einzelnen Zentren sowie für alle 6 exemplarisch gewählten Zentren zusammen. Jeweils durchgehend größere Volumina bei MCI im Vergleich zu AD, mit Ausnahme der rechten Amygdala in Hamburg\*. Angabe des P-Wertes in den Zentren in denen ein signifikanter Unterschied zwischen den Diagnosen festgestellt wurde; n.s. = nicht signifikant**

Betrachtet man die einzelnen Zentren (siehe Tabelle 8) lassen sich starke Effekte der Diagnose auf die Volumendifferenz zwischen MCI und AD in Bonn in allen vier Hirnregionen mit Werten des Effektstärkenmaßes d von über 1 für den Hippocampus und ca. 0,6 bis 0,8 für die Amygdala, in Freiburg für den Hippocampus auf beiden Gehirnseiten mit Effektstärken von deutlich größer 1 und für Mannheim im Bereich des Hippocampus rechtsseitig (1,04) feststellen. In den übrigen Städten fielen die Effektstärken des Faktors Diagnose zum Teil auch nur klein bis mittelgradig aus, mit Werten zwischen 0,07 und 0,64. Die Richtung des Effektes war allerdings in allen Zentren die gleiche mit jeweils größeren Volumina der vier Hirnregionen der MCI-Patienten gegenüber den AD-Probanden, mit Ausnahme der rechten Amygdala in Hamburg (s.o.). In der multizentrischen Betrachtung zeigt sich für den Hippocampus beidseits mit d=0,62 bzw. d=0,71 ein mittlerer bis starker Effekt, für die Amygdala mit d=0,28 bzw. d=0,32 ein kleiner bis mittlerer Effekt. Vergleicht man nun die mittlere monozentrische Effektstärke mit der multizentrischen Effektstärke der sechs ausgewählten Zentren, so zeigt sich, dass die mittlere Effektstärke der monozentrischen Auswertung für alle vier Hirnregionen jeweils nur wenige Punkte größer, für den linken Hippocampus sogar annähernd gleich, ist im Vergleich zur multizentrischen Effektstärke. In einem T-Test für eine Stichprobe wurde für jede ausgemessene Gehirnregion untersucht, ob sich die monozentrisch ermittelten Effektstärken im Durchschnitt signifikant vom Testwert Null unterscheiden, das heißt, ob der Unterschied von AD zu MCI in den verschiedenen Messungen sich im Durchschnitt über die verschiedenen Zentren hinweg zeigt (siehe Tabelle

9). Der Testwert Null steht hier nach der Skalierung der Effektstärke nach Cohen für einen äußerst geringen bzw. fehlenden Effekt der Diagnose. In dieser metaanalytischen Untersuchung zeigte sich für alle vier Hirnregionen ein signifikanter Unterschied der Effektstärken des Faktors Diagnose vom Testwert Null in den sechs Zentren (siehe Tabelle 9). Dies zeigt, dass die Wirkung der Diagnose auf die Vermessung der Volumina, die sich in der Volumendifferenz und dem größeren Volumen der MCI-Probanden gegenüber den AD-Patienten äußert, über alle sechs Zentren hinweg in einem deutlichen Ausmaß vorhanden war. Es unterstreicht, dass trotz der Varianz zwischen den Zentren, dennoch die Diagnose MCI bzw. AD einen deutlichen Einfluss auf die Vermessung von Gehirnstrukturen wie Amygdala und Hippocampus auf multizentrischer Ebene hat.

	p-Wert	95% Konfidenzintervall (der Differenz)	
		Untere Grenze	obere Grenze
<b>li. Hippocampus</b>	0,018	0,17	1,11
<b>re Hippocampus</b>	0,017	0,22	1,45
<b>li. Amygdala</b>	0,003	0,25	0,71
<b>re. Amygdala</b>	0,004	0,23	0,68

**Tabelle 9:** Ergebnisse des T-Tests bei einer Stichprobe für die Effektstärken der 6 ausgewählten Zentren der ANCOVA für den Faktor „Diagnose“ in den sechs Zentren gegen den Wert 0 getestet; Signifikanzniveau bei  $p < 0,05$

## 4. Diskussion

### 4.1 Ergebniszusammenfassung

Die Ergebnisse unserer Studie lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

- 1.) Auf multizentrischer Ebene über alle Zentren gemittelt wiesen Patienten mit manifester AD im Vergleich zur Patientengruppe mit der Syndromdiagnose MCI beidseits ein signifikant kleineres Hippocampusvolumen auf. Eine Interaktion zwischen den Faktoren Zentrum und Diagnose konnte nicht gefunden werden.
- 2.) Im Bereich der Amygdala ließ sich ebenfalls beidseits ein signifikant kleineres Volumen bei AD-Patienten multizentrisch feststellen, was nach Bonferroni-Korrektur nur noch rechtseitig signifikant bleibt ( $p=0,022$ ). Linksseitig bleibt noch ein deutlicher Trend bestehen ( $p=0,042$ ). Auch hier konnte keine Interaktion zwischen den Variablen Zentrum und Diagnose gefunden werden.
- 3.) In der getrennten monozentrischen Betrachtung an sechs der zwölf KND-Standorte zeigten die MCI-Gruppen numerisch ein im Vergleich zu den AD-Gruppen größeres Hippocampus- und Amygdalavolumen. Signifikant war dieser volumetrische Unterschied aber nur in zwei Zentren (Bonn und Freiburg), über die Zentren hinweg zeigte jedoch eine Effektstärkenanalyse eine mittlere Effektstärke einer Volumenminderung des Hippocampus bei AD im Vergleich zu MCI, der aufgrund der zum Teil verringerten Größe der monozentrischen Stichproben nicht signifikant geworden ist. Trotz der Varianz also zwischen den Zentren, ließ sich anhand der berechneten Effektstärken festhalten, dass der Unterschied zwischen MCI und AD in den verschiedenen Messungen sich im Durchschnitt über alle Zentren hinweg, also multizentrisch, zeigt und die Diagnose multizentrisch einen deutlichen Einfluss auf die gemessenen Volumina ausübt.

## **4.2 Volumetrische Unterschiede des Hippocampus zwischen MCI und AD auf multizentrischer Ebene**

Unsere Studie zeigt für alle zwölf teilnehmenden Zentren zusammen gesehen ein beidseits signifikant kleineres Volumen des Hippocampus ( $p < 0,001$  beidseits) bei Patienten mit milder AD im Vergleich zur Probandengruppe mit der Syndromdiagnose MCI. So ergibt sich für AD-Patienten ein im Durchschnitt um 18,5% links bzw. 19,5% rechts vermindertes Hippocampusvolumen gegenüber MCI. Unsere Ergebnisse bestätigen damit multizentrisch die Resultate bereits durchgeführter monozentrischer MRT-Studien die ebenfalls einen signifikanten Unterschied zwischen MCI und AD anhand des auch manuellvolumetrisch ermittelten Hippocampusvolumens feststellen konnten. Die Resultate unserer Arbeit liegen innerhalb des Bereichs der in früheren Studien ermittelten Volumenverluste des Hippocampus bei AD vs. MCI-Patienten die zwischen 12 und 20% schwanken (Xu et al., 2000, Du et al., 2001, Wolf et al., 2001, Pennanen et al., 2004).

Die Schwankungsbreite in den Ergebnissen dieser monozentrischen Untersuchungen kann mehrere potentielle Gründe haben.

Eine der Ursachen könnte in jeweils unterschiedlichen Vermessungsprotokollen zur anatomischen Begrenzung des Hippocampus liegen. Im Zusammenhang mit der Methodik der einzelnen Studien spielen die zum Teil unterschiedlich gewählten Schichtdicken der angefertigten MRT-Aufnahmen, von 1 bis zu 2mm (Pennanen et al., 2004), eine wichtige Rolle. Bei Du et al., in deren Studie der signifikante Hippocampusvolumenverlust mit bilateral ca. 19% ( $p < 0,01$ ) unseren Volumenverlusten in der AD-Gruppe in etwa gleich kommt, waren beispielsweise die Schichtdicken mit 1,4 bis 1,6mm nicht konstant, was Messfehler begünstigt. Im Gegensatz dazu lagen in unserer Studie die Schichtdicken konstant über alle Zentren bei 1mm. Bei Pennanen et al. war die gewählte Schichtdicke der Aufnahmen mit 2mm doppelt so dick, was die Gefahr eines schlechteren Auflösungsvermögens und damit einer ungenaueren Vermessung mit sich bringt.

Ein sehr wichtiger Grund für die Varianz der Studienergebnisse ist sicherlich in den verschieden großen und zum Teil kleinen Stichprobengrößen der einzelnen Patientengruppen in den Studien zu sehen was sicherlich zu einem Großteil die Resultate beeinflusst haben könnte. So stellten Wolf et al. zwar einen Hippocampusvolumenverlust von 14% bei AD fest, sie untersuchten jedoch lediglich 12 MCI- und 10 AD-Patienten was die Aussagekraft einer solchen Studie aufgrund der sehr kleinen Patientenauswahl schmälert (Wolf et al., 2001). Die

Stichproben anderer Studien wie bei Du et al. mit 36 MCI- und 29 AD-Patienten, bei Xu et al. mit jeweils 50 Patienten pro Untersuchungsgruppe oder Pennanen et al. mit 65 MCI- und 48 AD-Patienten waren jeweils zwar größer als bei Wolf et al., insgesamt jedoch wiederum deutlich kleiner als in unserer multizentrischen Studie mit 161 MCI- und 108 AD-Patienten und damit in der statistischen Aussagekraft unserer Untersuchung unterlegen.

Weitere Gründe für die Variabilität bzw. Inkonsistenz der Ergebnisse in den verschiedenen Studien sind andererseits aber auch in den Eigenschaften der rekrutierten Patientenpopulationen zu suchen, die sich beispielsweise in der Schwere der Erkrankung, gemessen anhand des durchschnittlichen MMSE-Wertes, unterscheiden. Als Muster lässt sich dabei festhalten, dass in diesen monozentrischen Arbeiten die AD-Probanden im Vergleich zu unserer Studie im Mittel nahezu durchwegs kleinere MMSE-Werte aufweisen und damit klinisch weiter fortgeschritten sind als in unserer Studie (Xu et al., 2000, Du et al., 2001, Wolf et al., 2001, Pennanen et al., 2004). Die Schwankungsbreite in den MMSE-Werten der genannten Studien lag für die AD-Patienten bei ca. 17 bis 22 Punkten, in unseren einzelnen Zentren bei ca. 19 bis 25 Punkten und im Mittel über alle unsere Zentren bei ca. 24. Der größte Volumenverlust zeigte sich unter den monozentrischen Untersuchungen mit 19% bilateral bei Du et al., die, bei einem durchschnittlichen MMSE-Punktwert von 17, auch die AD-Gruppe mit den am stärksten fortgeschrittenen Patienten untersucht haben. In der Betrachtung unserer Zentren zeigte das Zentrum in Freiburg mit ca. 27% links und 30% rechts, den höchsten Volumenverlust bei allerdings einem durchschnittlichen MMSE-Punktwert von ca. 23. Diese Diskrepanz zwischen Krankheitsfortschritt, gemessen am MMSE-Score und prozentualem Volumenverlust ist sicherlich zum Großteil auf die doch sehr kleinen Vergleichsgruppen in Freiburg mit 10 Probanden pro Diagnosegruppe zurückzuführen. Auf multizentrischer Ebene erreichen wir jedoch mit unseren großen Vergleichsgruppen mit 18,5 bzw. 19,5% die annähernd gleichen Volumenverluste wie Du et al.

Die Schwankungsbreite des MMSE-Scores für die MCI-Patienten lag in den vier monozentrischen Studien zwischen ca. 24 und 26 Punkten, in unserer Untersuchung zwischen 25 und 28 sowie gepoolt über alle Zentren bei ca. 27. Wichtiger jedoch als die reine Betrachtung der geringen Schwankungsbreite des MMSE-Punktwertes für die MCI-Gruppen in den einzelnen Studien ist, dass die Variabilität der Studienergebnisse auch aus der Zusammensetzung der einzelnen MCI-Populationen resultieren kann. Die MCI-Gruppen in den einzelnen Studien können zum Teil MCI-Patienten enthalten die eine AD-Pathologie aufweisen und irgendwann zur AD konvertieren als auch solche die keine AD-Pathologie



zeigen und entweder in ihrem Status stabil bleiben oder sogar eine Besserung zum Gesunden hin zeigen (Apostolova et al., 2006, Devenand et al., 2006). Dies kann dann natürlich zu unterschiedlich großen Hippocampusvolumina innerhalb der MCI-Gruppen führen, da Patienten, die im Krankheitsverlauf zur AD konvertieren ein kleineres Hippocampusvolumen als die übrigen MCI-Patienten aufweisen (Jack et al., 1999, Devenand et al., 2006). Im Hinblick auf den diagnostischen MCI-Subtyp definierten lediglich Pennanen et al. ihre MCI-Gruppe näher als amnestisch (Pennanen et al., 2004), die restlichen Studien machten hierzu keine näheren Angaben, was als Schwachpunkt dieser Arbeiten angesehen werden kann.

Manche der Arbeiten haben bei der Einstufung ihrer MCI- Patienten unterschiedliche Diagnosekriterien verwendet, wie zum Beispiel lediglich den GDS- oder CDR-Score (Convit et al., 1997, Wolf et al., 2001), was zum einen die Vergleichbarkeit mit diesen Arbeiten erschwert zum anderen die zum Teil variablen Ergebnisse in diesen Arbeiten mitbedingt. Durch die Vielfalt der zur Zeit vorhandenen, sich voneinander unterscheidenden diagnostischen Kriterienkataloge für MCI, wie DSM-IV, ICD-10 oder Mayo-Klinik (Kurz et al., 2004, siehe Tabelle 2), zeigt sich die deutlich existierende Schwierigkeit MCI-Patienten richtig einheitlich zu diagnostizieren und zu klassifizieren. Dies offenbart wiederum die Notwendigkeit der Etablierung diagnostischer Biomarker wie das Hippocampus- und Amygdalavolumen in der strukturellen Bildgebung.

Trotz der unterschiedlichen, zum Teil kleinen Stichprobengrößen, den beschriebenen Unterschieden in der Methodik und den Eigenschaften der Patientenpopulationen weisen die genannten monozentrischen Studien alle das gleiche Ergebnismuster und damit die gleiche Richtung wie unsere Arbeit auf. Wir können damit unsere Hypothese eines signifikant kleineren Volumens bei AD im Vergleich zu MCI multizentrisch nachweisen und damit monozentrisch bereits erhobene Befunde bestätigen.

Unsere volumetrischen Ergebnisse bekräftigen aber nicht nur die Resultate bisheriger monozentrischer Studien, sondern auch die Aussage einer multizentrischen Studie (Grundmann et al., 2004), die die Verhältnisse zwischen MCI und AD anhand des Hippocampusvolumens untersucht hat. In dieser zeigte sich, dass AD-Patienten ein beidseits signifikant kleineres Hippocampusvolumen aufweisen als MCI-Patienten ( $p < 0,001$ ). Diese Studie von Grundmann et al. beinhaltete für den Vergleich MCI – AD neben neuropsychologischen Untersuchungen und Untersuchungen des ApoE-Carrierstatus auch den volumetrischen Vergleich des Hippocampus anhand struktureller MRT-Aufnahmen. Die

Vermessung des Hippocampus erfolgte hier ebenfalls manuellvolumetrisch nach einem standardisierten Protokoll (Jack et al., 1997). In dieser multizentrisch aufgebauten Arbeit wurden die teilnehmenden Probanden an insgesamt 69 Zentren in den USA und Kanada im Rahmen der Alzheimer's Disease Cooperative Study (ADCS) rekrutiert. Es wurden 769 Patienten mit der Diagnose MCI (CDR=0,5), 122 AD-Patienten bei sehr milder Ausprägung der Erkrankung (ebenfalls CDR=0,5), 183 AD-Patienten im milden Stadium (CDR=1,0) und 107 normale, kognitiv gesunde Kontrollprobanden verglichen (CDR=0). Im Unterschied zu unserer Studie, in der alle AD-Probanden einen CDR-Score von größer 1 haben mussten, wurden hier basierend auf dem CDR-Score die AD-Patienten unterteilt nach sehr milder (CDR=0,5) und milder AD-Ausprägung (CDR=1). Da für die MCI-Patienten wie auch für AD-Patienten mit sehr milder Krankheitsausprägung im Rahmen der Patientenrekrutierung, ein CDR-Wert von 0,5 festgelegt wurde, kann das bei Grundmann et al. zu Schwierigkeiten in der Differentialdiagnose und Gruppeneinteilung zu Beginn der Studie zwischen MCI und sehr milder AD geführt haben.

Im Hinblick auf die Diagnosekriterien und die Rekrutierung ihrer MCI-Patienten wählten Grundmann et al., wie auch weitere monozentrische Arbeiten (Xu et al, 2000, Du et al., 2001, Pennanen et al., 2004), unserer Studie entsprechend die gleichen Kriterien der Mayo Klinik, was ihre Vergleichbarkeit mit unserer Studie erleichtert. Problematisch und ein entscheidender Unterschied im Gegensatz zu unserer Untersuchung ist jedoch, dass Grundmann et al., wie auch viele andere monozentrische Studien (Convit et al., 1997, Xu et al., 2000, de Santi et al., 2001, Du et al., 2001, Wolf et al. 2001), keine Differenzierung der spezifischen MCI-Subgruppen von amnestischer oder nicht amnestischer MCI vorgenommen haben. Eine solche Unterscheidung nach dem MCI-Subtyp wie sie unsere Studie, sowie die monozentrische Studie von Pennanen et al. (Pennanen et al., 2004) beinhaltet, ist jedoch von herausragender prognostischer Bedeutung da die amnestische MCI-Subgruppe die wichtigste Risikogruppe zur Entwicklung einer AD darstellt (Geslani et al., 2005, Gauthier et al., 2006, Devanand et al., 2006). Da sich gerade die rein klinische Differenzierung zwischen amnestischer MCI und früher bzw. milder AD schwierig gestaltet ist es besonders wichtig, dass wir durch differenzierte Betrachtung zwischen amnestischer MCI und milder AD einen signifikanten Unterschied im Volumen des Hippocampus feststellen konnten.

Vergleicht man nun die Schweregrade kognitiver Beeinträchtigung der Patientenpopulationen zwischen Grundmann und unserer Studie, so liegt der MMSE-Wert der MCI-Gruppe bei Grundmann et al. (MMSE = 27,3) und unseren MCI-Patienten (MMSE = 26,9) im Mittel annähernd in gleicher Höhe. In den beiden AD-Gruppen bei Grundmann et al. sind die

MMSE-Werte mit 23,3 Punkten für die CDR-0,5 etwas und mit 19,9 Punkten für die CDR-1 AD-Gruppe niedriger als in unserer AD-Gruppe mit 24,4 Punkten. Dies lässt erkennen, dass bei Grundmann, wie auch in den bereits oben beschriebenen monozentrischen Studien (Xu et al., 2000, Du et al., 2001, Pennanen et al., 2004), die AD-Patienten in ihrer Krankheitsausprägung fortgeschrittener sind als bei uns. Unsere Untersuchung zeigt damit als Muster, wie in dem schon dargelegten Vergleich zu den monozentrischen Studien, dass bereits bei einem geringeren Unterschied im mittleren MMSE-Wert bzw. bei einer geringeren Differenz der kognitiven Leistungen zwischen MCI und AD, ein signifikanter Unterschied im Hippocampusvolumen zwischen den beiden Syndromdiagnosen festgestellt werden kann. Der Hippocampus kann damit als Marker auf multizentrischer Ebene zentrumsunabhängig zur Darstellung der Atrophie bei AD im Vergleich zu MCI genutzt werden. Zwar zeigen Studien, dass der Hippocampus alleine oft nicht ausreichende diagnostische Genauigkeit aufweist, Konsensus ist jedoch, dass er einer der besten MRT basierten Marker ist, vor allem auch in Kombination mit anderen Hirnregionen (Fennema-Notestine et al., 2009)

Im Gegensatz zu den bisher aufgeführten Studien, deren Aussagen wir im Hinblick auf die Hippocampusvolumetrie bestätigen konnten, gibt es monozentrische Studien (Convit et al., 1997, de Santi et al., 2001), die auf beiden Gehirnseiten keinen signifikanten Unterschied zwischen MCI und AD zeigen konnten. Die Volumenverluste fallen in diesen Untersuchungen mit ca. 5% bis 10% geringer aus als in unserer Studie und den beschriebenen Arbeiten, die einen signifikanten Unterschied aufdecken konnten.

Die Gruppe um Convit verglich 22 MCI- mit 27 AD-Patienten, de Santi et al. lediglich 15 MCI- mit 12 AD-Patienten. Ein Schwachpunkt, neben diesen kleinen Patientengruppen, ist auch in diesen beiden Studien die fehlende Differenzierung der MCI-Subpopulation. Bei beiden war die AD-Population nach dem MMSE zu urteilen, mit einem Wert von im Mittel 18,3 (Convit et al., 1997) bzw. 20,3 (de Santi et al., 2001), in einem weitaus fortgeschritteneren Stadium der AD, im Vergleich zu unserer milden AD-Population mit einem durchschnittlichen MMSE von ca. 24,1. Die MCI-Gruppen mit einem durchschnittlichen Wert von 28,3 (Convit et al., 1997) bzw. 28,5 (de Santi et al., 2001) waren jeweils signifikant von den vergleichenden AD-Gruppen ihrer Studie verschieden und gut mit unserer MCI-Gruppe (MMSE-Score von ca. 27 Punkten) vergleichbar. Trotz der nach dem MMSE-Wert weiter fortgeschrittenen AD-Gruppen in diesen beiden Studien konnte kein signifikanter Unterschied für das Hippocampusvolumen zwischen MCI und AD ermittelt werden. Der Hauptgrund hierfür kann in der Methodik der Studien liegen.

Zwar verwendete Convit, wie wir auch, eine manuell volumetrische Methode und de Santi arbeitete mit einer semiautomatischen Software, so dass beide Gruppen sich von diesem Standpunkt aus mit unserer Untersuchung vergleichen lassen. Eine mögliche Ursache jedoch für die fehlende Signifikanz in beiden Arbeiten kann wohl darin liegen, dass die Vermessungen sowohl bei Convit als auch bei de Santi weitaus ungenauer gewesen sein könnten, da beide nur in der koronaren Schnittebene gemessen haben und mit deutlich zu großen Schichtdicken der MRT-Aufnahmen von bis zu 4 mm gearbeitet haben, im Gegensatz zu unseren Vermessungen, die an Aufnahmen von 1 mm Schichtdicke durchgeführt wurden. Größere Schichtdicke bedingen ein schlechteres Auflösungsvermögen, so dass die anatomischen Strukturen ungenauer begrenzt werden können. Ein weiterer möglicher Grund für den nicht signifikanten Unterschied zwischen MCI und AD in den beiden genannten Studien kann beispielsweise auch in den im Vergleich zu unserer Studie zu kleinen Stichprobengrößen liegen.

Die, im Gegensatz zu den letzten beiden genannten Studien, in unserer Untersuchung festgestellte Atrophie des Hippocampus bei unseren Patienten mit milder AD im Vergleich zur amnestischen MCI-Gruppe zeigt seine frühe Beteiligung im Krankheitsprozess. Dies bestätigt damit nicht nur eine Vielzahl bisheriger MRT-volumetrischer Studien, sondern ist auch grundsätzlich in Übereinstimmung zu bringen mit den Ergebnissen neuroanatomisch, histopathologischer Studien. Diese konnten, den Ergebnissen unserer volumetrischen Studie entsprechend, u.a. einen neuronalen Zellverlust, einen Verlust cholinergischer Neurone mit reduzierter Aktivität der Cholinacetyltransferase sowie eine verstärkte Ablagerung neurotoxischer NFBs im Bereich des Hippocampus in einem frühen Stadium der AD darlegen (Braak et al. 1991, Geula 1996, Gomez-Isla et al., 1997, Geula et al., 1998). In einer histopathologischen Studie (Markesbery et al., 2006), die die Verteilung von neuritischen Plaques und NFTs in den Gehirnen von jeweils 10 amnestischen MCI-Patienten und Probanden mit milder AD untersucht hat, konnte gezeigt werden, dass die Menge dieser beiden pathologischen Proteinablagerungen neben der Amygdala vor allem im Bereich des Subiculum als Teil des Hippocampus bei AD-Patienten signifikant höher ist ( $p < 0,01$ ) als bei MCI-Patienten. Neben diesem signifikanten Unterschied in der Histopathologie konnten wir nun in den gleichen Hirnregionen einen signifikanten volumetrischen Unterschied feststellen.

### **4.3 Unterschiede im Volumen der Amygdala zwischen MCI und AD auf multizentrischer Ebene**

Das Volumen der Amygdala ist in unserer Studie bei AD-Patienten im Mittel um 14,3% links bzw. um 11,6% rechts kleiner als bei MCI-Probanden. Damit fällt der Volumenverlust zwischen MCI und AD im Vergleich zum Hippocampus mit ca. 19% geringer aus, aber der Unterschied zwischen den Diagnosen erweist sich auch für die Amygdala sowohl links ( $p=0,042$ ) als auch rechts ( $p=0,020$ ) als signifikant. Nach Bonferroni-Korrektur mit einem Signifikanzniveau von  $p=0,025$  bleibt für das rechte Amygdalavolumen noch ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Diagnosegruppen bestehen, linksseitig zeigt sich noch ein Trend zu einem signifikanten Unterschied. Dieses Ergebnis stützt also insgesamt unsere Hypothese, dass AD-Patienten auch auf multizentrischer Ebene ein kleineres Amygdalavolumen aufweisen als MCI-Patienten.

Im Vergleich zum Hippocampus gibt es bisher multizentrisch keine und monozentrisch nur sehr wenige Studien, die sich mit der Differenzierung von MCI und AD anhand der Amygdalavolumetrie beschäftigt haben.

Mit unseren Ergebnissen der Amygdalavolumetrie konnten wir die Resultate einer bisher durchgeführten, monozentrischen Studie, in der die Amygdala MRT-volumetrisch als Marker zur Differenzierung zwischen 21 MCI- und 39 AD-Probanden überprüft wurde, bestätigen (Bottino et al., 2002). Es zeigte sich auf beiden Gehirnsseiten ein deutlich signifikanter Unterschied ( $p<0,005$ ) zwischen diesen beiden Diagnosegruppen, mit unserer Studie entsprechend, einem größeren Volumen der Amygdala bei MCI-Patienten im Vergleich zu AD. Die AD-Population die Bottino et al. mit ihren nicht näher als amnestisch oder nichtamnestisch differenzierten MCI-Patienten verglichen haben, enthält wie in unserer Studie auch Patienten mit noch milder Ausprägung der Demenz. Im Unterschied zu uns aber noch zusätzlich solche mit mäßiger und damit weiter fortgeschrittener Erkrankung. Für die AD-Population zeigte sich entsprechend mit einem durchschnittlichen MMSE-Wert von ca. 22 ein um etwa 2 Punkte kleinerer Wert als in unserer Untersuchung, wohingegen die Werte der MCI-Gruppen bei Bottino und bei unserer Studie mit ca. 25 Punkten vergleichbar waren. Insgesamt konnten wir die volumetrischen Ergebnisse dieser monozentrischen Studie nun auf multizentrischer Ebene, trotz der zum Teil vorhandenen Varianz zwischen unseren Zentren,

bestätigen. Dies zeigt, dass die Amygdala multizentrisch ein valider Marker ist, um den Volumenunterschied zwischen MCI und AD darzustellen.

In anderen Studien in denen lediglich gesunde Kontrollprobanden den AD-Patienten im Hinblick auf das Amygdalavolumen gegenübergestellt (Morys et al., 2002, Horinek et al., 2006, Basso et al., 2006) wurden, ergab sich als Muster jeweils signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen, das heißt insgesamt kleinere Amygdalavolumen bei AD. Die drei genannten Studien verwendeten alle semiautomatische Methoden zur Vermessung der Amygdala und zeigten Volumenverluste der Amygdala bei AD im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden von 20 bis 36%.

Die Volumenverluste der Amygdala bei AD-Patienten im Vergleich zur MCI-Gruppe in unserer Studie von 11,6 bzw. 14,3% liegen unterhalb der Volumenverluste der genannten Studien, die gesunde Probanden mit AD-Patienten verglichen haben. Zusammen mit den Resultaten dieser Studien suggerieren die Ergebnisse unserer Arbeit, dass die MCI-Patienten vom Grad der Atrophie der Amygdala her zwischen völlig gesunden Menschen und AD-Patienten liegen. Dies müsste allerdings noch in zukünftigen Studien mit allen drei Kollektiven, AD, MCI sowie gesunde Kontrollprobanden gezeigt werden. Die Resultate unserer Studie zeigen, dass selbst bei Vorhandensein von kognitiven und amnestischen Defiziten wie bei MCI noch ein Unterschied im Amygdalavolumen im Vergleich zu Personen mit manifester klinischer Demenz (AD) besteht. Dies könnte darauf hindeuten, dass die Entwicklung einer Demenz mit einer Verkleinerung des Amygdalavolumens verbunden ist. Hierfür spricht, dass die Amygdala in ihrer physiologischen Funktion vor allem eine gewichtige Rolle bei der Speicherung emotionaler Gedächtnisinhalte inne hat, deren Abruf im Rahmen des Krankheitsbildes der AD deutliche Defizite aufweist.

Neben magnetresonanztomographischen, volumetrischen in vivo Studien an AD-Patienten sind die Resultate unserer Studie prinzipiell auch mit neuropathologischen Befunden in Übereinstimmung zu bringen, die sich bei amnestischem MCI und AD im Bereich der Amygdala finden lassen (Markesbery et al., 2006). In der Studie von Markesbery et al., in der die verschiedenen Temporallappenstrukturen zwischen Patienten mit amnestischem MCI und Patienten mit milder AD, im Hinblick auf das Vorhandensein von neurofibrillären Bündeln histopathologisch post mortem untersucht worden sind, zeigte sich entsprechend dem Unterschied im Amygdalavolumen zwischen MCI und AD in unserer Studie, eine signifikant höhere Menge neurofibrillärer Bündel ( $p < 0,01$ ) im Bereich der Amygdala bei milder AD im

Vergleich zu amnestischer MCI. Dies lässt erkennen, dass der von uns MRT-volumetrisch festgehaltene signifikante Volumenverlust der Amygdala bei AD sich in den AD-typischen histopathologischen Veränderungen bzw. Ablagerungen im Bereich der Amygdala widerspiegeln könnte. Im Vergleich zu 23 normalen Kontrollgehirnen zeigten die MCI- und AD-Gruppe eine jeweils signifikant größere Menge neuritischer Plaques ( $p < 0,001$ ) und neurofibrillärer Bündel ( $p < 0,001$ ), woraus sich ergibt, dass bei amnestischer MCI bereits neuropathologische Veränderungen der AD vorliegen, jedoch aufgrund des signifikanten Unterschieds von MCI zur AD, noch nicht in dem starken Ausmaß wie bei AD-Patienten. Alternativ könnte der Unterschied zwischen MCI und AD daher kommen, dass nur ein Teil der MCI-Patienten kognitive Defizite aufgrund der AD-Pathologie im Gehirn zeigen und damit die MCI-Patienten damit nur partiell ein kleines Amygdalavolumen haben. Frühere Studien haben gezeigt, dass bis zu 44% der MCI-Patienten zu einem kognitiv normalen Zustand zurückkehren, also lediglich transiente Störungen aufweisen und diesen vorübergehenden Störungen die AD-typischen pathologischen Veränderungen bei AD wohl nicht zu Grunde liegen.

Unsere Ergebnisse der Amygdalavolumetrie sind aber dennoch auch mit funktionellen Untersuchungen in Einklang zu bringen. Zahlreiche PET-Untersuchungen haben eine deutlich verringerte Glukoseutilisation im temporalen Hirnbereich bei AD aufzeigen können (Friedland et al., 1983, Kumar et al., 1991, Azari et al., 1993). In einer weiteren monozentrischen Studie die unter zu Hilfenahme der PET den Metabolismus in Strukturen des medialen Temporallappens bei Patienten mit milder AD und amnestischer MCI untersucht hat (Nestor et al., 2003), ließ sich speziell für die Amygdala ein signifikant reduzierter Metabolismus bei AD-Patienten im Vergleich zu MCI-Probanden aufdecken. Bezogen auf das Volumen der Amygdala bei MCI und AD in unserer Studie, mit einem reduzierten Volumen der dementen Patienten, können wir die Befunde der PET-Studie, die eine reduzierte Funktionalität dieser Hirnstruktur bei AD im Vergleich zu MCI dokumentieren konnte, prinzipiell bestätigen. Interessant erscheint in diesem Zusammenhang eine weitere Studie in der gleichzeitig der regionale Volumenverlust und die metabolischen Veränderungen bei AD im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden untersucht wurden (Ishii et al., 2007). Es zeigte sich dabei im Bereich des medialen Temporallappens sowohl ein reduzierter Glukosemetabolismus als auch ein Volumenverlust bei AD unter Betonung der hippocampalen Region. Der verminderte Metabolismus bei AD kann sich damit auch in einem reduzierten Volumen der Temporallappenstrukturen widerspiegeln.

Im Gegensatz zur Vermessung des Hippocampus gestaltete sich in der von uns gewählten Methodik der manuellen Volumetrie die Markierung der Amygdala weitaus schwieriger, da sich ihre Grenzen, aufgrund der unmittelbaren Nachbarschaft zu anderen Strukturen grauer Substanz wie den Basalganglien oder dem Hippocampus (Naidich et al., 1987), sehr viel schwerer und deutlich subjektiver vom einzelnen Rater einschätzen ließ. Sie ist damit anfälliger als die hippocampale Formation für Vermessungsfehler, sodass die Gefahr besteht, dass sie allzu ungenau in ihrer Größe begrenzt wird. Dies könnte auch dazu beigetragen haben, dass die Unterschiede im Amygdalavolumen zwischen den beiden Vergleichsgruppen nicht konsistent signifikant waren. Unter diesem Gesichtspunkt stellt der Hippocampus in der Anwendung der manuellen Volumetrie einen adäquateren Marker zur Darstellung der atrophischen Prozesse bei AD dar.

Dennoch lassen die Ergebnisse der Volumetrie erkennen, dass trotz der Schwierigkeiten der genauen, manuellen Markierung der Amygdala, sich die Volumenveränderungen der Amygdala bei AD, auf multizentrischer Ebene in der Bildgebung der strukturellen MRT darstellen lassen. Das Amygdalavolumen ermöglicht also auf multizentrischer Ebene einen signifikanten Unterschied zwischen MCI und AD festzuhalten. Obwohl es im Vergleich zum Hippocampus weitaus weniger Studien gibt die sich mit der Amygdala als diagnostischem Marker der AD beschäftigen, zeigt unsere Studie, dass das Amygdalavolumen bei AD verkleinert ist und somit hinsichtlich der Prädiktion der Entwicklung einer Demenz hilfreich sein könnte, was in zukünftigen Longitudinalstudien noch zu überprüfen wäre.

#### **4.4 Prüfung der volumetrischen Ergebnisse auf einen Zentrumseffekt**

Für den Einsatz der MRT-Volumetrie in der täglichen klinischen Routine der Demenzdiagnostik ist die zentrumsübergreifende Reliabilität von volumetrisch verwendeten MRT-Aufnahmen genauso wichtig, wie es Messwerte sind, die unabhängig von Scanner und Zentrumseffekten stabil bleiben. Auf einen möglichen Einfluss der einzelnen Zentren auf die vermessenen Volumina und dessen Bedeutung soll nun im Folgenden genauer eingegangen werden.

In früheren Untersuchungen wurde anhand der Volumetrie des Hippocampus einer Kontrollperson und mit Hilfe eines Phantomtests über die KND-Zentren hinweg nur eine



geringe Varianz mit einem Varianzkoeffizienten von ca. von 3,55% für die Hippocampusvolumetrie und 5,02 für die graue Substanz festgestellt (Ewers et al., 2006). In unserer Untersuchung konnte ein signifikanter Haupteffekt des Faktors Zentrum in der ANCOVA von den vier vermessenen Regionen, auf den linken Hippocampus ( $p < 0,001$ ), den rechten Hippocampus ( $p < 0,003$ ) und die linke Amygdala ( $p = 0,015$ ) festgehalten werden. Eine Interaktion bzw. Wechselwirkung zwischen der Variable Zentrum und der Diagnose MCI und AD konnte jedoch bei keinem der gemessenen Volumina ermittelt werden. Dies ist besonders wichtig. Eine Interaktion zwischen Zentrum und Diagnose, könnte darauf hindeuten, dass der Diagnoseeffekt auf das gemessene Hippocampus- oder Amygdalavolumen nur in Abhängigkeit vom jeweiligen Zentrum signifikant werden würde. Hierdurch wäre der signifikante Einfluss der Diagnose auf die vermessenen Volumina abgeschwächt. Eine signifikante Interaktion zwischen den Faktoren Zentrum und Diagnose hätte also die diagnostische Aussagekraft der strukturellen MRT anhand von Hippocampus- und Amygdalavolumen auf multizentrischer Ebene im Vergleich zwischen MCI und AD geschmälert.

In Übereinstimmung mit der fehlenden statistischen Signifikanz des Interaktionseffektes zwischen Diagnose und Zentrum fielen die Volumina des Hippocampus beidseits und der linken Amygdala über alle Zentren hinweg in der AD-Gruppe numerisch geringer aus als in der MCI-Gruppe. Potenzielle zentrumsspezifische Faktoren, die auf die MRT-basierte Vermessung, ihre Präzision sowie Variabilität Einfluss nehmen könnten sind etwa unterschiedliche Scannergeräte und Software (Teipel et al., 2006) oder unterschiedliches Vorgehen bei der Diagnosestellung und Einteilung der Patienten.

Wie im Methodenteil dieser Dissertation bereits dargestellt, wurden in unserer Studie in den teilnehmenden Zentren zwei verschiedene Scanner-Geräte der Firmen Siemens und Philips verwendet, was theoretisch zum signifikanten Haupteffekt des Zentrum in den drei genannten Hirnregionen beigetragen haben könnte. Die Messgenauigkeit dieser Geräte ist u.a. abhängig von Faktoren wie der regelmäßigen Instandhaltung und Wartung sowie der ständigen Überprüfung und Aktualisierung der Software mit der die Scanner betrieben werden. So können Ungenauigkeiten in der Schichtdicke der MRT-Aufnahmen neuroanatomische Messungen erheblich beeinflussen. Eine erhöhte Schichtdicke, wie sie für ein Zentrum des KND im Rahmen ihrer Studie von Teipel et al. festgestellt wurde (Teipel et al., 2006), kann eine geringere und damit schlechtere räumliche Auflösung der Bilder bedingen und die manuelle Volumetrie negativ beeinflussen bzw. erschweren. Denn bei einer solchen manuellen Methode wie wir sie angewandt haben, sind die Rater in höchstem Maße davon

abhängig, dass sich die zu vermessenden Gehirnregionen deutlich auf den Bildern abzeichnen und ihre Grenzen allseits gut zu erkennen sind, um valide Ergebnisse zu erhalten. Schwankungen in den Akquisitionsparametern der einzelnen Scans wie sie zwischen den Zentren festzustellen sind, könnten ebenfalls die Volumetrie beeinflussen. So ließ sich beispielsweise für die TE- (4,7 – 5,1ms) und TR-Zeit (9,5 – 12,2ms) ein gewisser Schwankungsbereich feststellen. Dennoch bleibt festzuhalten, dass sich die Schwankungsbreite der Akquisitionsparameter in unserer Studie größtenteils innerhalb internationaler Normen bewegt. Die restlichen Akquisitionsparameter waren über die Zentren gesehen konstant gleich.

Um Zentrumsseffekte bei der Patientenrekrutierung zu Beginn der Studie zu vermeiden wurde in den einzelnen Zentren die diagnostische Vorgehensweise bei der Einteilung der MCI- und AD-Patienten gemäß Studienprotokoll im Rahmen des KND standardisiert durchgeführt und in allen Zentren die gleichen Diagnosekriterien für AD im Sinne der NINCDS-ADRDA-Kriterien (McKhann et al., 1984) bzw. für MCI nach den Richtlinien der Mayo-Klinik (Petersen et al., 2001) angewandt.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Ergebnisse unserer Studie nahelegen, dass klinische Fragestellungen wie die unsrige mit der Untersuchung des Hippocampus- und Amygdalavolumens auf multizentrischer Ebene durchgeführt und untersucht werden können, ohne dass sich ein relevanter Zentrumseinfluss in den volumetrischen Ergebnissen im Vergleich zwischen den Diagnosen widerspiegeln muss.

Die Zusammensetzung der Patientenkollektive in den einzelnen Zentren mit den verschiedenen Parametern wie Gruppengröße, Alter und MMSE-Werten können zu einer Varianz zwischen den Zentren beitragen und werden nun zusammen mit den Ergebnissen der Volumetrie in jeweils sechs der zwölf KND-Standorte im folgenden Abschnitt diskutiert.

#### **4.5 Vergleich der volumetrischen Resultate zwischen den Zentren**

Sechs der insgesamt zwölf Zentren (Bonn, Erlangen, Freiburg, Hamburg, Mannheim und München) die an der Arbeit beteiligt waren, wurden jeweils monozentrisch in der ANCOVA, getrennt auf den Effekt der Diagnose auf die Volumetrie untersucht. Es wurden hierbei diejenigen Zentren geprüft die von der Anzahl der Patienten her als repräsentativ erschienen.

In den einzelnen Zentren zeigen unsere Ergebnisse, dass die Volumina von Hippocampus und Amygdala rein numerisch jeweils größer ausfielen bei den MCI-Probanden im Vergleich zur AD-Gruppe (siehe Tabelle 8), mit der einzigen Ausnahme, dass in einem Zentrum (Hamburg) die rechte Amygdala bei AD um ca. 75 mm<sup>3</sup> größer ist als bei MCI. Ein Grund für dieses Phänomen bzw. diesen Ausreißer kann das wohl doch zu unausgeglichene Patientenkollektiv in Hamburg sein, wo wir fast doppelt so viele AD-Patienten (17 Patienten) finden als MCI-Probanden (9 Patienten). Eine weitere Ursache könnte in dem MMSE-Punktwert der AD-Patienten in Hamburg gesucht werden. Wir haben zwar in Hamburg einen deutlichen Trend ( $p < 0,059$ ) zu einem signifikanten Unterschied im MMSE-Score zwischen MCI und AD, aber hier liegt der mittlere Punktwert bei AD knapp über 26 Punkten und fällt damit klar größer aus als in anderen Zentren. Dieser relativ hohe Punktwert könnte ein Hinweis darauf sein, dass hier die Patienten von der kognitiven Einschränkung her nicht so stark fortgeschritten sind und die Atrophie bei AD, wie wir es festgestellt haben, in Hamburg auch nicht so deutlich ausgeprägt ist.

In den restlichen teilnehmenden Standorten konnte in der Kovarianzanalyse der einzelnen Zentren lediglich in zwei Städten und zwar in Bonn (links  $p = 0,003$ ; rechts  $p = 0,003$ ) und Freiburg (links  $p = 0,030$ ; rechts  $p = 0,004$ ) für das Hippocampusvolumen beidseits ein signifikanter Unterschied zwischen MCI und AD festgestellt werden. Im Bereich der Amygdala liefert nur ein Zentrum (Bonn) für das Amygdalavolumen beidseits ( $p = 0,061$  bzw.  $p = 0,042$ ) und ein weiteres (München) für die linke Amygdala ( $p = 0,060$ ) zumindest einen Trend hin zu einem signifikanten Unterschied. In den restlichen Zentren erreichen die Volumenunterschiede nicht das Signifikanzniveau.

Der Hauptgrund für diese inkonsistenten Ergebnisse ist, trotz der Vorauswahl hinsichtlich der Stichprobengrößen der sechs Zentren, sicherlich in den doch zum Teil zu kleinen und unausgeglichene Gruppengrößen der einzelnen Standorte zu suchen, was sich als Muster in den meisten der untersuchten Städte erkennen lässt. Lediglich in den beiden Städten die einen signifikanten Unterschied im Hippocampusvolumen aufzeigen konnten, waren die Stichproben wohl ausreichend groß und ausgeglichen (Bonn 17 MCI / 20 AD, Freiburg 10 MCI / 8 AD).

Für die genauere Betrachtung der Ergebnisse in den einzelnen Zentren und damit der Varianz der volumetrischen Resultate zwischen den Standorten haben wir die Effektstärken des

Faktors Diagnose ermittelt. Dies ermöglicht eine zusätzliche Beurteilung des Ausmaßes der Wirkung der Diagnose auf die Vermessung des jeweiligen Volumens. Nach Cohen steht ein Wert von 0,2 für einen geringen, ein Wert von 0,5 für einen mittelgradigen und ein Wert von über 0,8 für einen starken Effekt (Cohen 1992).

Die signifikanten Volumendifferenzen zwischen den Diagnosen in den Städten wie Bonn und Freiburg spiegeln sich auch in größeren Effektstärken wider. Die Variabilität in den Volumenergebnissen der sechs Zentren wie sie auch kovarianzanalytisch bereits festgestellt werden konnte, zeigt sich also auch bei der Betrachtung der Effektstärken. Neben den Eigenschaften der einzelnen Zentrumspopulationen, wie den mittleren MMSE-Werten, die den Fortschritt im Krankheitsprozess der AD widerspiegeln, mit zum Teil zu geringen Unterschieden zwischen MCI und AD, liegt der Hauptgrund für die Varianz jedoch, wie bereits im vorherigen Abschnitt ausführlich beschrieben vor allem in zum Teil zu unausgeglichene und zu niedrigen Stichprobengrößen. Insbesondere für die Größe der Stichproben bieten die Effektstärken einen wichtigen Anhalt. Kleine Effektstärken wie sie zum Beispiel in München, Mannheim und zum Teil in Erlangen zu finden sind, zeigen, dass in diesen Zentren größere Versuchsgruppen notwendig sind, damit die Volumendifferenzen zwischen den beiden Syndromdiagnosen auch signifikant werden.

Im Durchschnitt sind die ermittelten Effektstärken der volumetrischen Gruppenunterschiede signifikant größer als Null. Eine solche metaanalytische Betrachtung hat den Vorteil, dass die multizentrische Varianz berücksichtigt wird. Die Ergebnisse zeigen, dass obwohl eine gewisse Varianz der volumetrischen Ergebnisse in den einzelnen Zentren zu beobachten ist, über die Zentren hinweg ein Unterschied im Hippocampus- und Amygdalavolumen zwischen AD und MCI besteht, auch wenn auf monozentrischer Ebene der Volumenunterschied zwischen MCI und AD nicht konsistent das Signifikanzniveau erreicht hat.

Wichtig festzuhalten ist zudem, dass sich die monozentrischen Effektstärken im Durchschnitt nicht von den multizentrischen Effektstärken der über die Zentren gepoolten Daten signifikant unterscheiden. Das bedeutet, dass die multizentrische Varianz relativ gering ist und sich die statistische Power einer gepoolten Datenanalyse nicht signifikant verringert. Dieser Befund legt nahe, dass die Messung des Hippocampusvolumens als möglicher Biomarker der AD relativ robust gegenüber zentrumsspezifischen Varianzen ist und damit die klinische Relevanz dieser Markers unterstützt.

Der Hippocampus scheint zwar aufgrund größerer Effektstärken multizentrisch ein besserer Marker zu sein als die Amygdala, dennoch sollte letztere auch in zukünftigen

multizentrischen Studien, die die Volumina eventuell mit einer automatischen Methode vermessen, große Aufmerksamkeit erfahren.

#### **4.7 Aufbau unserer Querschnittsstudie und Methodik**

Obwohl in unserer multizentrischen Querschnittsstudie die AD-Gruppe mit 108 Probanden im Vergleich zu MCI mit 161 Patienten etwas kleiner ausfiel, waren diese beiden Großgruppen insgesamt gesehen doch ziemlich ausgeglichen, da sie sich in der Geschlechtsverteilung nicht signifikant voneinander unterscheiden haben und vom Altersdurchschnitt zwar signifikant verschieden waren, jedoch mit 67,96 Jahren in der MCI-Gruppe und 71,58 Jahren bei AD immer noch sehr nahe beieinander lagen. Der signifikante Unterschied der MMSE-Werte zwischen den beiden Gruppen ( $p < 0,0001$ ) offenbart den bereits klinisch zu messenden Unterschied zwischen MCI und milder AD.

Trotz der Größe dieser beiden Stichproben über alle Zentren zusammen betrachtet, sind in den einzelnen der zwölf Zentren die jeweiligen Gruppen der beiden Syndromdiagnosen zum Teil zu klein. Auf diese Weise ist die Vergleichbarkeit innerhalb der einzelnen Zentren aber auch zwischen den jeweiligen Zentren doch zum Teil eingeschränkt. Die teilweise zu kleinen Stichprobengrößen bedingen wohl auch die innerhalb der Zentren zwischen den Diagnosen nicht konsistent signifikanten Ergebnisse. Trotz dieser Nachteile konnten wir dennoch schlüssig darlegen, dass die multizentrisch gemessenen Volumina von Hippocampus und Amygdala den klinischen Gruppen MCI und AD entsprechend Unterschiede zeigten.

Ein weiterer Nachteil unserer Studie liegt darin, dass wir aus pragmatischen Gründen des klinischen Netzwerkes des KND, in dessen Rahmen unserer Untersuchung durchgeführt wurde, keine gesunden Kontrollprobanden in unserer Studie untersucht wurden. Trotz dieses fehlenden Referenzpunktes haben wir beim Vergleich mit anderen Studien, die gesunde Kontrollprobanden in ihr Studiendesign aufgenommen haben, wie die monozentrische Untersuchung von Du et al., für den Hippocampus beim Vergleich MCI vs. AD annähernd gleiche signifikante Volumenunterschiede von ca. 19% feststellen können (Du et al., 2001).

Im Hinblick auf die Methodik ist das von uns in allen Zentren zur Vermessung von Amygdala- und Hippocampusvolumen verwendete Verfahren der strukturellen MRT zwar sehr kostenintensiv, bietet aber im Vergleich zu anderen Untersuchungsmethoden den Vorteil, dass die Patienten in vivo, nicht invasiv und aufgrund der fehlenden Strahlenbelastung, sehr risikoarm untersucht werden. Neben einer hohen Weichteilauflösung in T1-gewichteten

Aufnahmen und einer Unempfindlichkeit gegenüber Knochenartefakten, erlaubt die MRT eine detaillierte Darstellung der Gehirnstruktur durch eine Schnittführung in allen drei Raumebenen (Hampel et al., 1997). Da die Untersuchung wiederholt zu mehreren Zeitpunkten mit hoher Präzision durchgeführt werden kann, ermöglicht die MRT prinzipiell eine Erkrankung, wie die AD mit ihren atrophischen Gehirnveränderungen, anhand der Volumetrie von Strukturen wie dem Hippocampus oder der Amygdala im Verlauf zu dokumentieren und damit die Dynamik einer solchen Erkrankung im Rahmen longitudinaler Verlaufsstudien festzuhalten.

Einige vorangegangene manuellvolumetrische Studien haben zur anatomischen Begrenzung der zu untersuchenden Areale sehr viele, unterschiedliche Protokolle angewendet (Geuze et al., 2005), was alles in Allem die Vergleichbarkeit solcher Arbeiten, die das Volumen manuell bestimmt haben, zum Teil stark einschränkt. Eine Standardisierung von Vermessungsprotokollen würde zum einen die Aussagekraft solcher Studien verbessern, zum anderen aber auch die Vergleichbarkeit untereinander (Geuze et al., 2005). Unterschiede ergeben sich zwischen Studien, die sich der Hippocampusvolumetrie anhand struktureller MRT-Aufnahmen gewidmet haben, aber auch hinsichtlich der Bilddatengenerierung und -prozessierung, die der tatsächlichen volumetrischen Beurteilung der Gehirne vorausgeht. Auch hier könnte eine Standardisierung der Vorgehensweise zukünftige Studien besser miteinander vergleichbar machen.

Die von uns gewählte Methode der manuellen Volumetrie stellt ein Verfahren dar, welches auch aufgrund der Möglichkeit die Gehirnstrukturen dreidimensional in coronarer, sagittaler und horizontaler Ebene zu markieren, eine genaue und valide Berechnung der Volumina erlaubt. Die manuell durchgeführte Volumenvermessung des Hippocampus stellte deswegen in den vergangenen Jahren den Goldstandard zur Vermessung dieser Hirnregion dar. Auch in unserer Studie zeigten die gemessenen Volumina eine gute Reliabilität. Das Hippocampusvolumen hatte eine Interraterreliabilität von 0,96 bis 0,97, die Amygdala von 0,89 bis 0,91. Die Rater, die die Vermessung durchführen, müssen allerdings ein zeitintensives Trainingsprogramm absolvieren, um sich dieses Verfahren anzueignen, um es anschließend mit größter Präzision anwenden zu können. Vor allem durch die Dauer der manuellen Vermessung der einzelnen Gehirne ist die von uns angewandte Methode ein relativ zeitaufwändiges Verfahren. Denn für jedes Gehirn muss für die Volumetrie von Hippocampus und Amygdala eine Zeit von ca. ein bis eineinhalb Stunden eingeplant werden. Dadurch ist

die manuelle Volumetrie, so wie wir sie durchgeführt haben keine Methode, welche in der klinischen Routine auf lange Sicht Anwendung finden wird. Alternativen bieten sich hier in der Anwendung automatischer, zeitsparender Methoden wie der voxelbasierten Morphometrie (VBM).

Letztere ist von der Genauigkeit der gemessenen Volumina, her ebenfalls hoch einzustufen. So zeigte die VBM bereits im Phantomtest auf multizentrischer Ebene im Rahmen des KND (Teipel et al., 2006) viel versprechende Ergebnisse. In einer 2004 durchgeführten monozentrischen Studie (Testa et al., 2004), in der die VBM mit einer manuellvolumetrischen Methode verglichen wurde, schlussfolgerten die Autoren, dass die VBM zwar eine größere Genauigkeit aufweist als die manuelle Volumetrie, die größte Präzision in der Darstellung der hippocampalen Atrophie jedoch in einer Kombination aus beiden Verfahren liegt. Bereits zwei Jahre zuvor verglich Hsu et al. ebenfalls monozentrisch eine manuelle mit einer anderen automatischen Methode als der VBM bei der Vermessung des Hippocampus an jeweils 20 gesunden Kontrollprobanden, MCI- und AD-Patienten (Hsu et al., 2002). Als Ergebnis wurde formuliert, dass die automatische Methode sowohl einen geringeren Zeitaufwand in Anspruch nimmt, als auch weniger anfällig ist für Vermessungsfehler, die durch verschiedene Rater verursacht werden. Hiermit wird auch in dieser Untersuchung den automatischen Volumetriemethoden eine wichtige Rolle in zukünftigen Studien prophezeit.

Große Aufmerksamkeit verdienen aber auch andere Verfahren wie die funktionelle MRT (fMRT) oder die Positronenemissionstomographie (PET), die u.a. auch den Metabolismus bestimmter Hirnareale untersuchen können und damit nicht nur Aussagen über die Struktur atrophischer Strukturen, sondern auch deren Funktion treffen können. So konnte beispielsweise in PET-Aufnahmen ein verminderter cerebraler, vor allem temporaler Glukosestoffwechsel bei Patienten mit der Diagnose MCI ermittelt werden (DeSanti et al., 2001). Derartige Verfahren wie PET und fMRT sind insbesondere für therapeutische Studien, die die Wirkung verschiedener Antidementiva untersuchen, von höchstem Nutzen.

#### **4.8 Ausblick und Bedeutung longitudinaler Studien**

Unsere multizentrische Studie ist eine Querschnittsstudie und untersucht die Verhältnisse, im Vergleich einer MCI- mit einer AD-Population, so wie sie zu einem bestimmten Zeitpunkt bzw. zu einem ersten Untersuchungszeitpunkt der Patienten im Rahmen des KND vorliegen. Sie ermöglicht damit keine Aussage über die Konversion von MCI-Patienten zur AD oder

auch wieder zu einem verbesserten kognitiven Zustand hin. Um jedoch eine Aussage über die Dynamik der atrophischen Prozesse bei MCI und AD treffen zu können und auf diese Weise auch über die Konversion eines MCI-Patienten hin zur AD, wird es notwendig sein, longitudinale Studien auf multizentrischer Ebene durchzuführen. Die Volumenmessungen unserer Studie sollen eine wichtige Basis schaffen, für weitere auch im Rahmen des KND stattfindende künftige longitudinale Studien. Durch derartige Untersuchungen können die MCI- und AD-Patientengruppen über mehrere Monate oder Jahre hinweg an mehreren aufeinander folgenden Zeitpunkten unter Mithilfe der Bildgebung, hier im Speziellen der strukturellen MRT untersucht werden. Auf diese Weise kann möglicherweise anhand der von uns untersuchten Marker der AD-Pathologie, nämlich Hippocampus- und Amygdalavolumen, eine Aussage darüber getroffen werden, welche MCI-Patienten eine manifeste AD entwickeln können und damit einem hohen Risiko ausgesetzt sind. Bei einer frühen Diagnose der gefährdeten Patienten könnte so bereits frühzeitig eine entsprechende antidementive Therapie eingeleitet werden. Da die MRT ein risikoarmes, nicht invasives Verfahren darstellt, besteht für den Patienten auch bei wiederholter Messung im Rahmen longitudinaler Studien keine direkte Gefährdung seiner Gesundheit.

Es zeigte sich bereits in einer monozentrischen longitudinalen Studie, in der über einen Zeitraum von drei Jahren hinweg eine Gruppe von 20 MCI-Patienten anhand ihres Hippocampusvolumens beobachtet wurden (Apostolova et al., 2006), dass diejenigen 6 Probanden, die zur AD konvertierten, zu Beginn der Verlaufsbeobachtung ein links um 9% bzw. rechts um 13% kleineres Volumen aufweisen konnten als die 7 stabil gebliebenen MCI-Patienten. Im Vergleich zu 7 Probanden deren Symptomatik sich besserte, ließ sich bei den zur AD konvertierenden Patienten ein sogar links um 24% und rechts um 27% kleineres Hippocampusvolumen am Anfang der Verlaufsbeobachtung erkennen. Dies lässt, im Hinblick auf die Prädiktion einer AD vom Status des MCI aus schlussfolgern, dass kleinere Hippocampusvolumina bei MCI-Patienten mit einem größeren Risiko verbunden sind, eine AD zu entwickeln. Zum gleichen Ergebnis gelangten bereits 1999 Jack et al. als sie über einen Zeitraum von ca. 32 Monaten 80 MCI-Probanden ohne nähere Differenzierung des Subtyps, beobachteten und wiederholt den Hippocampus mit manueller Volumetrie anhand von Aufnahmen struktureller MRT messen konnten (Jack et al., 1999). Die MCI-Patienten zeigten sowohl bei den konvertierenden als auch bei den stabil bleibenden Patienten einen durchschnittlichen MMSE-Score von ca. 26 Punkten. In dem Beobachtungszeitraum konvertierten insgesamt 27 der 80 MCI-Patienten und es fand sich dabei ein signifikanter



Zusammenhang zwischen der Atrophie des Hippocampus bzw. einem kleinen Hippocampus zum ersten Zeitpunkt der Untersuchung ( $p = 0,015$  beidseits, relatives Risiko [RR] = 0,69) und der Konversion zur manifesten AD.

In einer weiteren monozentrischen Verlaufsstudie in der bei 139 MCI-Patienten über einen Zeitraum von im Mittel fünf Jahren wiederholt das Hippocampusvolumen vermessen wurde, zeigte sich das kleinste Volumen in der Baseline-Messung bei den Patienten, die später zur AD konvertierten (37 von 139 Patienten) im Vergleich zu 63 gesunden Kontrollprobanden und den restlichen MCI-Patienten die im Beobachtungszeitraum stabil blieben und nicht zur AD fortgeschritten waren (Devanand et al., 2007). Das Volumen der letzteren lag zwischen demjenigen der Konvertierer und dem der Gesunden. Von den insgesamt 139 MCI-Patienten waren der Hauptteil, nämlich 101 Patienten wie in unserer Studie als dem amnestischen Subtyp zugehörig differenziert. Hiervon konvertierten ca. 35% der Probanden zu einer manifesten AD. Der MMSE-Score der Konvertierer lag mit ca. 26 Punkten auch etwas niedriger als der der nicht konvertierenden Probanden. Dies zeigt, dass die konvertierenden Probanden bereits zu Beginn der Untersuchung kognitiv stärker eingeschränkt und damit stärker von der AD-Pathologie bzw. der Atrophie betroffen gewesen sein müssen als die stabil bleibenden Probanden.

Derartige Ergebnisse solcher longitudinaler Studien, bedürfen für die Zukunft allerdings auch einer multizentrischen Prüfung um das Hippocampusvolumen und auch das Amygdalavolumen als biologische Marker der Konversion zur AD und ihrer Prädiktion über mehrere Zentren hinweg zu validieren und für die Frühdiagnose der AD zu etablieren.

Für die Zukunft ist es dabei nicht nur wichtig bereits demente Patienten in einem frühen Stadium zu erfassen, sondern es ist von eminenter Bedeutung Patienten, die zwar nicht dement sind, bei denen aber leichte kognitive Störungen festgestellt werden, für die die Kriterien der MCI-Diagnose in Frage kommen, frühzeitig mit Hilfe der MRT zu erfassen. Zwar kann auch diese Patientengruppe noch keiner kausalen Therapie zugeführt werden, aber mit den derzeit gegebenen Therapiemaßnahmen bei diagnostizierter AD, wie dem anticholinergen Therapieansatz, kann bei frühzeitiger Anwendung bei beginnender MCI das Fortschreiten hin zu einer manifesten Demenz doch hinausgezögert werden. Zudem wurde ja bereits dargelegt, dass für Patienten, für die die Diagnose MCI getroffen wurde, nicht zwangsläufig das Schicksal einer Krankheitsentwicklung hin zu AD vorgezeichnet war, da

sich die kognitiven Symptome in 44% der Fälle besserten oder sich sogar Beschwerdelosigkeit in dieser Hinsicht einstellte (Gauthier et al., 2006). Diese Quote sollte sich natürlich bei entsprechender Therapie verbessern lassen, was allerdings in weiteren, vor allem longitudinalen Studien zu untersuchen bleibt. Die Einbindung der Bildgebung und hier vor allem der MRT in therapeutische, multizentrische Studien, ist ein wichtiger Baustein für die zukünftige Forschung mit dem Ziel neue und wirksame Strategien zur Bekämpfung der AD zu finden. Gerade auch im Hinblick auf therapeutische Verfahren der AD stellen longitudinale Studien auf multizentrischer Ebene eine wichtige Möglichkeit dar, um im Gegensatz zu Querschnittsstudien, die Wirkung von Arzneimitteln auf längere Sicht zu überprüfen.

Unsere Arbeit stellt mit ihren Ergebnissen eines kleineren Amygdala- und Hippocampusvolumens bei AD- im Vergleich zu MCI-Patienten insgesamt aufgrund des multizentrischen Ansatzes eine wichtige Grundlage dar für noch später im Rahmen des KND-Projektes folgende, insbesondere longitudinale Studien. Wir haben gezeigt, dass trotz der Varianz, die zwischen den von uns untersuchten Zentren besteht, sich dennoch ein signifikanter Unterschied in den Volumina von Hippocampus und Amygdala in der MRT über alle Zentren hinweg zwischen MCI und AD ergibt. Basierend auf unseren Vermessungen können nun in zukünftigen longitudinalen multizentrischen Studien, die im Rahmen des KND stattfinden, über einen längeren Zeitraum hinweg die Volumina dieser beiden Hirnstrukturen, der in unsere Studie eingeschlossenen Patienten, nachverfolgt und beobachtet werden. Dies kann es ermöglichen anhand dieser beiden Marker der Atrophie der AD diejenigen MCI-Patienten herauszufiltern und zu erkennen, die eine AD entwickeln.

## 5. Zusammenfassung

Aufgrund der großen Zahl an Patienten die bisher an der Demenz vom Alzheimer-Typ (AD) erkrankt sind und auch in Zukunft erkranken werden, nimmt dieses Syndrom in der Gesellschaft an Bedeutung zu. Es ist von großer Wichtigkeit, für die Erforschung der AD auf multizentrischer Ebene einen Marker für die Darstellung der AD-Pathologie bzw. der regionalen zerebralen Atrophie im Rahmen der AD zu finden, der gleichzeitig in der Lage ist den Volumenverlust von Gehirnregionen der AD-Patienten im Vergleich zu Patienten mit der Syndromdiagnose Mild Cognitive Impairment (MCI) darzustellen. Die Diagnose des MCI stellt ein Stadium dar, in dem die Patienten zwar nicht dement sind, sich aber zwischen dem Status der völligen Gesundheit und manifester AD befinden und einem sehr hohen Risiko ausgesetzt sind eine AD zu entwickeln. Insbesondere Patienten mit dem amnestischen MCI-Subtyp zeigen eine hohe Gefährdung an einer AD zu erkranken. Verschiedene neurohistopathologische Studien haben gezeigt, dass vor allem die Strukturen des temporalen Kortex, wie der Hippocampus und die Amygdala, frühzeitig von den atrophischen Prozessen der AD betroffen sind, noch ehe die klinische Symptomatik der AD auftritt. So konnten auch zahlreiche monozentrische Studien, die anhand von strukturellen MRT-Aufnahmen das Volumen von Hippocampus und anderen temporalen Strukturen gemessen haben, darstellen, dass AD-Patienten sowohl gegenüber Gesunden als auch gegenüber MCI-Patienten deutlich kleinere Volumina der jeweils untersuchten Hirnregionen aufweisen. Die Überprüfung eines geeigneten diagnostischen Markers, wie dem Hippocampus- und Amygdalavolumen, ermittelt anhand struktureller MRT-Aufnahmen zur nicht invasiven, *in vivo* Darstellung der AD-Atrophie auf multizentrischer Ebene ist hier von herausragender Bedeutung, um die monozentrischen Ergebnisse früherer Studie zu bestätigen und sie aufgrund der größeren Patientenzahl mit einer stärkeren Aussagekraft zu unterlegen. Die Bildgebung, hier insbesondere die strukturelle Magnetresonanztomographie (MRT), als risikoarmes Verfahren, ist ein wichtiges Hilfsmittel zur Darstellung der AD-Pathologie und des Volumenunterschieds zwischen den beiden Syndromdiagnosen.

Wir haben nun in der vorliegenden Studie auf multizentrischer Ebene im Rahmen des Kompetenznetzwerkes Demenzen 161 Patienten mit der Diagnose amnestische MCI und 108 Patienten mit der Diagnose milder AD anhand des Volumens des Hippocampus und der Amygdala miteinander verglichen. Hierzu wurden die Volumina dieser beiden Gehirnstrukturen an strukturellen T1-gewichteten MRT-Aufnahmen, die in einer MP-RAGE-Sequenz generiert wurden, mit Hilfe einer Methode manueller Volumetrie nach

standardisiertem Protokoll vermessen. Die Patienten die an unserer Studie teilgenommen haben, wurden an zwölf verschiedenen Zentren des KND rekrutiert. Es sind dies Berlin, Bonn, Düsseldorf, Erlangen, Frankfurt, Freiburg, Göttingen Hamburg, Heidelberg, Leipzig München und Mannheim.

Folgende Fragestellungen wurden in unserer Studie bearbeitet:

- 1.) Ist der Volumenverlust im Hippocampus und der Amygdala erhöht bei Manifestation der AD im Vergleich zu nicht-dementen MCI-Personen? Lassen sich damit frühere monozentrische Ergebnisse zum Unterschied im Volumen dieser beiden Hirnstrukturen zwischen MCI und AD multizentrisch bestätigen?
- 2.) Wie ist die multizentrische Varianz des Gruppenunterschiedes (MCI vs. AD) im regionalen Volumen?

Folgende Resultate konnten ermittelt werden:

- 1.) Auf multizentrischer Ebene über alle zwölf teilnehmenden Zentren gesehen, lässt sich bei Patienten mit manifester AD ein signifikant kleineres Hippocampusvolumen im Vergleich zu MCI-Patienten feststellen. Auch die Amygdala zeigt beidseits ebenfalls ein signifikant kleineres Volumen bei AD, was nach durchgeführter Bonferroni-Korrektur bei einem Signifikanzniveau von  $p=0,025$  rechtsseitig signifikant und linksseitig noch als deutlicher Trend bestehen bleibt.
- 2.) Unter multizentrischer Betrachtung zeigt sich keine signifikante Interaktion zwischen den beiden Faktoren Zentrum und Diagnose. Der Faktor Diagnose hat damit unabhängig vom jeweiligen Zentrum einen signifikanten Einfluss auf das Volumen.
- 3.) Im Hinblick auf die Untersuchung der multizentrischen Varianz des Gruppenunterschieds zwischen Diagnose und Zentrum erfolgte die Betrachtung der volumetrischen Ergebnisse in sechs einzelnen an der Studie teilnehmenden Zentren mit Stichprobengrößen von  $n \geq 6$ . Bei dieser zentrumsbezogenen Untersuchung der volumetrischen Ergebnisse zeigten die MCI-Gruppen konsistent numerisch, aber nicht signifikant, ein größeres Hippocampus- und Amygdalavolumen als bei AD. Lediglich in zwei Zentren erreicht dieser Volumenunterschied Signifikanzniveau. Zwar spiegelt

sich die Varianz der volumetrischen Ergebnisse zwischen den Zentren auch im metaanalytischen Vergleich anhand jeweils unterschiedlich großer Effektstärken wider, aber die Richtung der Effekte ist immer wieder die gleiche, mit durchweg größeren Volumina bei MCI im Vergleich zu AD. In der metaanalytischen Untersuchung unterscheiden sich die Effektstärken im Mittel auch signifikant vom Testwert 0.

Mit den Ergebnissen unserer Studie haben wir gezeigt, dass mit der strukturellen MRT, durch die Vermessung von Hippocampus und Amygdala, auch auf multizentrischer Ebene AD-spezifische Veränderungen im Volumen dieser beiden Hirnstrukturen, aufgedeckt werden können, die in früheren monozentrischen Untersuchungen als potenzielle Biomarker der AD klassifiziert wurden. Wir können also mit unsere Studie die Ergebnisse bereits zuvor durchgeführter monozentrischer Studien, die einen signifikanten Volumenverlust dieser Gehirnregionen von AD-Patienten gegenüber MCI-Patienten festhalten konnten, nun multizentrisch belegen und zeigen damit dass dieser Unterschied auch über mehrere Zentren hinweg, ohne einen signifikanten Zentrumseffekt, im Mittel signifikant bleibt. Aufgrund der schwierigeren Abgrenzung der Amygdala mit der manuellvolumetrischen Methode, stellt der Hippocampus, mit seinen deutlicheren anatomischen Begrenzungen, für diese Methodik einen geeigneteren Marker zur Erfassung der Atrophie im Rahmen der AD dar.

In künftigen longitudinal angelegten Studien ist es nun wichtig diejenigen MCI-Patienten zu identifizieren, die einem erhöhten Risiko ausgesetzt sind, eine manifeste AD zu entwickeln. Verlaufsstudien, die die Entwicklung der atrophischen Prozesse über einen längeren Zeitraum bei MCI und AD beobachten können und in denen wiederholt das Volumen von Hippocampus und Amygdala vermessen werden kann, stellen in der Zukunft im Rahmen des KND einen wichtigen Baustein dar, bei der Identifizierung derjenigen MCI-Patienten die zur AD konvertieren. Dies könnte dann eine Aussage über die Prädiktion der Entwicklung einer manifesten AD aus dem Stadium des MCI erlauben.

## 6. Literaturverzeichnis

Adolphs R. (1999) The human amygdala and emotion. *Progress in Clinical Neuroscience*, 5, 125-137.

Akiyama H., Barger S., Barnum S., Bradt B., Bauer J., Cole G.M., Cooper N.R., Eikelenboom P., Emmerling M., Fiebich B.L., Finch C.E., Frautschy S., Griffin W.S., Hampel H., Hull M., Landreth G., Lue L., Mrazek R., Mackenzie I.R., McGeer P.L., O'Banion M.K., Pachter J., Pasinetti G., Plata-Salamán C., Rogers J., Rydel R., Shen Y., Streit W., Strohmeyer R., Tooyama I., Van Muiswinkel F.L., Veerhuis R., Walker D., Webster S., Wegrzyniak B., Wenk G., Wyss-Coray T. (2000) Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 21(3), 383-421

Alzheimer A. (1911) Über eigenartige Krankheitsfälle des späten Alters. *Zeitschr für die gesamte Psychiatr und Neurol* 4, 356-358

American Psychiatric Association (1994): *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, fourth edition

Apostolova L.G., Dutton R.A., Dinov I.D., Hayashi K.M., Toga A.W., Cummings J.L., Thompson P.M. (2006) Conversion of mild cognitive impairment to Alzheimer disease predicted by hippocampal atrophy maps. *Arch Neurol.*, 63(5), 693-699

Arnold S.E., Hyman B.T., Flory J., Damasio A.R., van Hoesen G.W. (1991) The topographical and neuroanatomical distribution of neurofibrillary tangles and neuritic plaques in the cerebral cortex of patients with Alzheimer's disease. *Cerebr Cortex* 1, 103-116

Arriagada P.V., Growdon J.H., Hedley-Whyte E.T., Hyman B.T. (1992) Neurofibrillary tangles but not senile plaques parallel duration and severity of Alzheimer's disease. *Neurol.* 42, 631-639

Ashburner J., Friston K.J. (1999) Nonlinear spatial normalization using basis functions. *Hum Brain Mapp.*, 7(4), 254-266

Azari N.P., Pettigrew K.D., Schapiro M.B., Haxby J.V., Grady C.L., Pietrini P., Salerno J.A., Heston L.L., Rapoport S.I., Horwitz B. (1993) Early detection of Alzheimer's disease: a statistical approach using positron emission tomographic data. *J Cereb Blood Flow Metab.*, 13(3),438-447

Basso M., Yang J., Warren L., MacAvoy M.G., Varma P., Bronen R.A., van Dyck C.H. (2006) Volumetry of amygdala and hippocampus and memory performance in Alzheimer's disease. *Psychiatry Res.*, 146 (3), 251-261

Bayer T.A., Wirthe O., Majtenyi K., Hartmann T., Muohaup G., Beyreuther K., Cech C. (2001) Key factors in Alzheimer's disease; beta-amyloid precursor protein reprocessing, metabolism and intraneuronal transport. *Brain Pathol*, 11, 1-11.

Behl C. (2000) Apoptosis and Alzheimer's disease. *J Neural Transm*, 107, 1320-1344.

Berg L., Morris J.C. (1994) Diagnosis. In: *Alzheimer Disease*, pp. 9-25. Terry R.D., Katzman R., Bick K.L. (eds.). Raven Press New York

Beyreuther K., Masters C.L. (1991) Amyloid precursor protein (APP) and bA4 amyloid in the etiology of Alzheimer's disease: precursor-product relationships in the derangement of neuronal dysfunction. *Brain Pathol.* 1, 241-251

Bickel H. (2000) Dementia syndrome and Alzheimer disease: an assessment of morbidity and annual incidence in Germany. *Gesundheitswesen* 62 (4), 211-218

Bickel H. (2001) Dementia in advanced age: estimating incidence and health care costs. *Z Gerontol Geriatr.*, 34(2), 108-115

Blacker D., Tanzi R.E. (1998) The genetics of Alzheimer disease: current status and future prospects. *Arch Neurol.*, 55 (3), 294-296

Bobinski M., de Leon M.J., Wegiel J., Desanti S., Convit A., Saint Louis L.A., Rusinek H., Wisniewski H.M. (2000) The histological validation of post mortem magnetic resonance

imaging-determined hippocampal volume in Alzheimer's disease. *Neuroscience*, 95 (3), 721-725

Bondi M. W., Salmon D.P., Butters N. (1994) Neuropsychological features of memory disorders in Alzheimer disease. In: *Alzheimer Disease*, pp. 41-63. Terry R.D., Katzmann, R., Bick, K.L. (eds.). Raven Press New York

Bottino C.M., Castro C.C., Gomes R.L., Buchpiguel C.A., Marchetti R.L., Neto M.R. (2002) Volumetric MRI measurements can differentiate Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and normal aging. *Int Psychogeriatr.*,14(1), 59-72

Braak H., Braak E., Grundke-Iqbal I., Iqbal K. (1986) Occurrence of neuropil threads in the senile human brain and in Alzheimer's disease: a third location of paired helical filaments outside of neurofibrillary tangles and neuritic plaques. *Neurosci Lett.* 65 (3), 351-355

Braak H., Braak E. (1991) Neuropathological staging of Alzheimer related changes. *Acta Neuropathologica* 82, 239-259

Braak H., Braak E., Bohl J (1993) Staging of Alzheimer-related cortical destruction. *Eur Neurol.*, 33 (6), 403-408

Braak H., Braak, E. (1996) Evolution of the neuropathology of Alzheimer's disease. *Acta Neurologica Scandinavica Suppl*, 165, 3-12.

Breitner H.C., Etcoff N.L., Whalen P.J., Kennedy W.A., Rauch S. L., Buckner R. L., Strauss M.M., Hyman S. E., Rosen B.R. (1996) Response and habituation of the human amygdala during visual processing of facial expression. *Neuron*, 17, 875-887

Brookmeyer R., Johnson E., Ziegler-Graham K., Arrighi H.M. (2007) Forecasting the Global Burden of Alzheimer's Disease. *Alzheimer's and Dementia* 3, 186-191

Cerbone A., Patacchioli F.R., Sadile A.G. (1993) A neurogenetic and morphogenetic approach to hippocampal functions based on individual differences and neurobehavioral covariations. *Behav Brain Res.*, 55 (1), 1-16.



Chetelat G., Baron J.-C. (2003) Early diagnosis of Alzheimer's disease: contribution of structural neuroimaging. *Neuroimage*, 18 (2), 525-541

Clinton J., Blackman S.E., Royston M.C., Roberts G.W. (1994) Differential synaptic loss in the cortex in Alzheimer's disease: a study using archival material. *Neuroreport*, 5 (4), 497-500

Cohen J. (1992) A power primer. *Psychological Bulletin*, 112, 155-159.

Convit A., de Leon M.J., Tarshish C., DeSanti S., Tsui W., Rusinek H., George A., (1997) Specific hippocampal volume reductions in individuals at risk for Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 18, 131-138

Crook T., Bahar H., Sudilovsky A. (1987) Age-associated memory impairment: diagnostic criteria and treatment strategies. *Int J Neurol* 21-22, 73-82

Cross A.J., Crow T.J., Ferrier I.N., Johnson J.A. (1986) The selectivity of the reduction of serotonin S2 receptors in Alzheimer-type dementia. *Neurobiol Aging* 7, 3-7

Cuenod C.A., Denys A., Michot J.L., Jehenson P., Forette F., Kaplan D., Syrota A., Boller F. (1993) Amygdala atrophy in Alzheimer's disease. An in vivo magnetic resonance imaging study. *Arch. Neurol.* 50, 941-945

Dal Forno G., Rasmusson X., Brandt J., Carson K.A., Brookmeyer R., Troncos J., Kawas C.H. (1996) Apolipoprotein genotype and rate of decline in probable Alzheimer's disease. *Arch. Neurol.* 53, 345-350

DeCarli C., Murphy D.G., McIntosh A.R., Teichberg D., Schapiro M.B., Horwitz B. (1995) Discriminant analysis of MRI measures as a method to determine the presence of dementia of the Alzheimer type. *Psychiatry Res.*, 57 (2), 119-130

DeKosky S.T., Scheff S.W. (1990) Synapse loss in frontal cortex biopsies in Alzheimer's disease: correlation with cognitive severity. *Ann Neurol* 27, 457-464

Delacourte A., David J., Sergeant N., Buée L., Wattez A., Vermorsch P., Ghozali F., Fallet-Bianco C., Pasquier F., Lebert F., Petit M., Di Manza C. (1999) The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease. *Neurology*, 52, 1158–1165.

de la Monte S.M. (1989) Quantitation of cerebral atrophy in preclinical and end-stage Alzheimer's disease. *Ann Neurol.*, 25 (5), 450-459

de Leon M.J., Convit A., George A.E., Golomb J., de Santi S., Tarshish C., Rusinek H., Bobinski M., Ince C., Miller D., Wisniewski H. (1996) In vivo structural studies of the hippocampus in normal aging and in incipient Alzheimer's disease. *Ann NY Acad Sci.*, 777: 1-13

DeSanti S., de Leon M., Rusinek H. (2001) Hippocampal glucose metabolism and volume losses in MCI and AD. *Neurobiol Aging* 22, 529-539

Devanand D.P., Jacobs D.M., Tang M.X., Del Castillo-Castenada C., Sano M., Marder K., Bell K., Bylsma F.W., Brandt J., Albert M. Stern Y. (1997) The course of psychopathologic features in mild to moderate Alzheimer's disease. *Arch Gen Psychiatry* 54, 257-263

Devanand D.P., Pradhaban G., Liu X., Khandji A., De Santi S., Segal S., Rusinek H., Pelton G.H., Honig L.S., Mayeux R., Stern Y., Tabert M.H., de Leon M.J. (2007) Hippocampal and entorhinal atrophy in mild cognitive impairment: prediction of Alzheimer disease. *Neurology*, 68(11), 828-836

Dickerson B.C., Goncharova I., Sullivan M.P., Forchetti C., Wilson R.S., Bennett D.A., Beckett L.A., deToledo-Morrell L. (2001) MRI-derived entorhinal and hippocampal atrophy in incipient and very mild Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 22 (5), 747-754

Du A.T., Schuff N., Amend D., Laakso M.P., Hsu Y.Y., Jagust W.J., Yaffe K., Kramer J.H., Reed B., Norman D., Chui H.C., Weiner M.W. (2001) Magnetic resonance imaging of the entorhinal cortex and hippocampus in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 71, 441-447

Ebly E.M., Hogan D.B., Parhad I.M. (1995) Cognitive impairment in the nondemented elderly. Results from the Canadian Study of Health and Aging. *Arch Neurol.*, 52 (6), 612-619

Ebert D. (1998) *Psychiatrie systematisch*. UNI-MED Verlag: Bremen 2. Aufl, 97/98

Edwardson J.A., Oakley A.E., Taylors G.A. (1990) Role for aluminium and silicon in the pathogenesis of senile plaques: studies in chronic renal dialysis. *Adv Neurol* 51, 223-226

Eichenbaum H., Cohen N.J. (2001) *From Conditioning to Conscious Recollection: Memory Systems of the Brain*, New York: Oxford University Press.

Erhardt T., Plattner A. (1999) *Verhaltenstherapie bei Morbus Alzheimer*. Hogrefe Verlag, Göttingen

Erkinjuntti T., Lee D.H., Gao F., Steenhuis R., Eliasziw M., Fry R., Merskey H., Hachinski V.C. (1993) Temporal lobe atrophy on magnetic resonance imaging in the diagnosis of early Alzheimer's disease. *Arch Neurol.*, 50 (3), 305-310

Ewers M., Teipel S.J., Dietrich O., Schönberg S.O., Jessen F., Heun R., Scheltens P., van de Pol L., Freymann N.R., Moeller H.J., Hampel H. (2006) Multicenter assessment of reliability of cranial MRI. *Neurobiol Aging*, 27 (8), 1051-1059

Fennema-Notestine C., Hagler D.J. Jr, McEvoy L.K., Fleisher A.S., Wu E.H., Karow D.S., Dale A.M.; the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2009) Structural MRI biomarkers for preclinical and mild Alzheimer's disease. *Human Brain Mapping*

Fine C. Blair R.J.R. (2000) The cognitive and emotional effects of amygdala damage. *Neurocase*, 6, 435-450

Finkel S.I., Silver J.C., Cohen G., Miller S., Sartorius N. (1996) Behavioral and psychological signs and symptoms of dementia. A consensus statement on current knowledge and implication for research and treatment. *Int Psychogeriatr* 8, 497-500

Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. (1975) "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatry Research*, 12, 189-198.

Förstl, H., Burns A., Zerfass R. (2003) Alzheimer-Demenz: Diagnose, Symptome, Verlauf. In H. Förstl (Ed.), *Lehrbuch der Gerontopsychiatrie und -psychotherapie: Grundlagen, Klinik, Therapie*. Stuttgart: Thieme.

Francis P.T., Palmer A.M., Snape M., Wilcock G.W. (1999) The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease; a review of progress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 66: 137-147

Friedland R.P., Budinger T.F., Ganz E., Yano Y., Mathis C.A., Koss B., Ober B.A., Huesman R.H., Derenzo S.E. (1983) Regional cerebral metabolic alterations in dementia of the Alzheimer type: positron emission tomography with [18F]fluorodeoxyglucose. *J Comput Assist Tomogr.*, 7(4), 590-598

Frisoni G.B., Beltramello A., Weiss C., Geroldi C., Bianchetti A., Trabucchi M. (1996) linear measures of atrophy in mild Alzheimer disease. *AJNR. Am. J Neuroradiol.* 17, 913-923

Frisoni G.B., Sabbatoli F., Lee A.D., Dutton R.A., Toga A.W., Thompson P.M. (2006) In vivo neuropathology of the hippocampal formation in AD: a radial mapping MR-based study. *Neuroimage*, 32 (1), 104-110

Galasko D., Bennett D., Sano M., Ernesto C., Thomas R., Grundman M., Ferris S. (1997) An inventory to assess activities of daily living for clinical trials in Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord.*, 11 Suppl 2, 33-39

Gao S., Hendrie H.C., Hall K.S., Hui S. (1998) The relationships between age, sex, and the incidence of dementia and Alzheimer disease: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 55, 809-815

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

Gauthier S., Reisberg B., Zaudig M., Petersen R.C., Ritchie K., Broich K., Belleville S., Brodaty H., Bennett D., Chertkow H., Cummings J.L., de Leon M., Feldman H., Ganguli M., Hampel H., Scheltens P., Tierney M.C., Whitehouse P., Winblad B.; International Psychogeriatric Association Expert Conference on mild cognitive impairment (2006) Mild cognitive impairment. *Lancet*, 367 (9518), 1262-1270

Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. (1999) Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol.* 56 (1), 33-39

Geslani D.M., Tierney M.C., Herrmann N., Szalai J.P. (2005) Mild cognitive impairment: an operational definition and its conversion rate to Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.*, 19(5-6), 383-389

Geula C., Mesulam M.M. (1996) Systematic regional variations in the loss of cortical cholinergic fibers in Alzheimer's disease. *Cerebr Cortex* 6, 165-177

Geula C. (1998) Abnormalities of neural circuitry in Alzheimer's disease. *Hippocampus and cortical cholinergic innervation.* *Neurology* 51 (Suppl. 1), 18-29

Geuze E., Vermetten E., Bremner J.D. (2005) MR-based in vivo hippocampal volumetrics: 1. Review of methodologies currently employed. *Mol Psychiatry.*, 10(2), 147-159

Gilman S., Low P.A., Quinn N., Albanese A., Ben-Shlomo Y., Fowler C.J., Kaufmann H., Klockgether T., Lang A.E., Lantos P.L., Litvan I., Mathias C.J., Oliver E., Robertson D., Schatz I., Wenning G.K. (1998) Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *J Neurol Sci.*, 163 (1), 94-98

Goedert M., Spillantini M.G., Crowther R.A. (1991) Tau proteins and neurofibrillary degeneration. *Brain Pathol.* 1, 279-286

Golde T.E., Estus S., Usika M., Younkin L.H., Younkin S.G. (1990) Expression of  $\beta$ -amyloid protein precursor mRNAs: recognition of a novel alternatively spliced form and quantitation in Alzheimer's disease using PCR. *Neuron* 4, 253-267

Gomez-Isla T., Hollister R., West H., Mui S., Growdon J.H., Petersen R.C., Parisi J.E., Hyman B.T. (1997) Neuronal loss correlates with but exceeds neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 41, 17-24

Gosche K.M., Mortimer J.A., Smith C.D., Marbersbery W.R., Snowdon D.A. (2002) Hippocampal volume as an index of Alzheimer neuropathology. Findings from the Nun study. *Neurology* 58, 1476-1482

Grady C.L., Haxby J.V., Horwitz B., Sundaram M., Berg G., Schapiro M., Friedland R.P., Rapoport S.I. (1988) Longitudinal study of the early neuropsychological and cerebral metabolic changes in dementia of the Alzheimer type. *J Clin Exp Neuropsychol* 10, 576-596

Greenfield J.G., Bosanquet F.D. (1953) The brain-stem lesions in Parkinsonism. *J Neurochem* 16, 213-226

Grober E., Buschke H., Crystal H., Bang S., Dresner R. (1988) Screening for dementia by memory testing. *Neurology.*, 38(6), 900-903

Grundke-Iqbal I., Iqbal K., Tung Y.C., Quinlan M., Wisniewski H.M., Binder L.I. (1986) Abnormal phosphorylation of the microtubule-associated protein tau in Alzheimer cytoskeletal pathology. *Proc Natl Acad Sci USA* 83, 4913-4917.

Grundman M., Petersen R.C., Ferris S.H., Thomas R.G., Aisen P.S., Bennett D.A., Foster N.L., Jack C.R. Jr, Galasko D.R., Doody R., Kaye J., Sano M., Mohs R., Gauthier S., Kim H.T., Jin S., Schultz A.N., Schafer K., Mulnard R., van Dyck C.H., Mintzer J., Zamrini E.Y., Cahn-Weiner D., Thal L.J. (2004) Alzheimer's Disease Cooperative Study. Mild cognitive impairment can be distinguished from Alzheimer disease and normal aging for clinical trials. *Arch Neurol.*, 61(1), 59-66.

Häfner H. (1990) Epidemiology of Alzheimer's disease. In: Alzheimer's disease. Epidemiology, neuropathology, neurochemistry and clinics, pp 23-39. Maurer K., Riederer P., Beckmann H. (eds.). Springer, Wien, New York

Hampel H., Müller N. (1995) Inflammatory and immunological mechanisms in Alzheimer's disease. *Drug News and perspectives* 8, 599-608

Hampel H., Teipel S.J., Kotter H.U., Horwitz B., Pfluger T., Moller H.J., Muller-Spahn F. (1997) Strukturelle Magnet Resonanz Tomographie in der Diagnose und Erforschung der Alzheimerschen Erkrankung. *Nervenarzt*, 68, 365-378

Hampel H., Teipel S.J., Alexander G.E., Horwitz B., Teichberg D., Schapiro M.B., Rapoport S.I. (1998) Corpus callosum atrophy is a possible indicator for region and cell type specific neuronal degeneration in Alzheimer disease: An MRI analysis. *Arch Neurol* 55, 193-198

Hampel H., Teipel S.J., Bayer W., Alexander G.E., Schwarz R., Schapiro M.B., Rapoport S.I., Möller H.J. (2002) Age transformation of combined hippocampus and amygdala volume improves diagnostic accuracy in Alzheimer's disease. *J Neurol Sci.*, 194 (1), 15-19

Hampel H., Scheltens P., Tierney M.C., Whitehouse P., Winblad B. (2006) Mild cognitive impairment. *Lancet* 367, 1262-1270

Hansen L.A., DeTeresa R., Davies P., Terry R.D. (1988) Neocortical morphometry, lesion counts and choline acetyltransferase levels in the age spectrum of Alzheimer's disease. *Neurology* 38, 48-54

Härting C., Markowitsch H. J., Neufeld U., Calabrese P., Deisinger K., Kessler J. (2000) Wechsler Gedächtnis Test - Revidierte Fassung (WMS-R). Bern: Huber

Haupt M. (1996) Nicht-kognitive Veränderungen. *Psycho* 22, 562-566

Haupt M. (1997) Nicht-kognitive Veränderungen. In: *Morbus Alzheimer*, pp.911-920. Weis S., Weber G. (eds.) Beltz: Weinheim

Holcomb L., Gordon M.N., McGowan E., Yu X., Benkovic S., Jantzen P., Wright K., Saad I., Mueller R., Morgan D., Sanders S., Zehr C., O'Campo K., Hardy J., Prada C.M., Eckman C., Younkin S., Hsiao K., Duff K. (1998) Accelerated Alzheimer-type phenotype in transgenic

mice carrying both mutant amyloid precursor protein and presenilin 1 transgenes. *Nat Med.* 4 (1), 97-100

Honeycutt N.A., Smith C.D. (1995) Hippocampal volume measurements using imaging in normal young adults. *J Neuroimaging* 5, 95-100

Horínek D., Petrovický P., Hort J., Krásenský J., Brabec J., Bojar M., Vanecková M., Seidl Z. (2006) Amygdalar volume and psychiatric symptoms in Alzheimer's disease: an MRI analysis. *Acta Neurol Scand.* 2006, 113(1),40-45

Hsu Y.Y., Schuff N., Du A.T., Mark K., Zhu X., Hardin D., Weiner M.W. (2002) Comparison of automated and manual MRI volumetry of hippocampus in normal aging and dementia. *J Magn Reson Imaging.* 2002, 16(3), 305-310

Hughes C.P., Berg L., Danziner W.L., Coben L.A., Martin R.L. (1982) A new clinical scale for staging of dementia. *Br J Psychiatry* 140, 566-572

Ihl R., Frölich L., Dierks T., Martin E.M., Maurer K. (1992) Differential validity of psychometric tests in dementia of the Alzheimer type. *Psychiatry Res.*, 44(2), 93-106

Iqbal K., Alonso C., Gondal J.A., Gong C.-X., Haque N., Khatoon S., Sengupta A., Wang J.-Z., Grundke-Iqbal L. (2000) Mechanism of neurofibrillary degeneration and pharmacologic therapeutic approach. *J Neural Transm.* (suppl) 59, 213-22

Ishii K., Soma T., Kono A.K., Sofue K., Miyamoto N., Yoshikawa T., Mori E., Murase K. (2007) Comparison of regional brain volume and glucose metabolism between patients with mild dementia with lewy bodies and those with mild Alzheimer's disease. *J Nucl Med.*, 48(5), 704-711

Jack C.R. Jr, Petersen R.C., O'Brien P.C., Tangalos E.G. (1992) MR-based hippocampal volumetry in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurology*, 42 (1), 183-188



Jack C.R.J., Theodore W.H., Cook M., Mccarthy G. (1995) MRI-based hippocampal volumetrics: data acquisition, normal ranges, and optimal protocol. *Magn Reson Imaging* 13, 1057-1064

Jack C.R.J., Petersen R.C., Xu Y.C., Waring S.C., P.C., O.B., Tangalos E.G., Smith G.E., Ivnik R.J., Kokmen E. (1997) Medial temporal atrophy on MRI in normal aging and very mild Alzheimer`s disease. *Neurology* 49, 786-794

Jack C.R.J., Petersen R.C., Xu Y.C., O'Brien P.C., Smith G.E., Ivnik R.J., Boeve B.F., Waring S.C., Tangalos E.G., Komen E. (1999) Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology* 52, 1397-1403

Jellinger K., Bancher C. (1998) Neuropathology of Alzheimer`s disease; a critical update. *J Neural Transm, (suppl)*54, 77-95.

Jellinger K., Bancher C. (1998) Senile dementia with tangles (Tangle predominant form of senile dementia). *Brain Pathol*, 8, 367-376.

Jenkinson M., Smith S. (2001) A global optimisation method for robust affine registration of brain images. *Med Image Anal.*, 5(2), 143-156

Jodar Vicente M. (2001) [Initial deficits in Alzheimer's disease: 3 practical examples] *Rev Neurol* 32, 1173-1177

Jorm A.F., Korten A.E., Henderson A.S. (1987) The prevalence of dementia: A quantitative intagration of the literature. *Acta Psychiatr Scand* 76, 465-479

Jorm A.F., Christensen H., Korten A.E., Henderson A.S., Jacob P. A., Mackinnon A. (1997) Do cognitive complaints either predict future cognitive decline or reflect past cognitive decline? A longitudinal study of an elderly community sample. *Psychological medicine*, 27, PP. 91- 98.

Jorm A.F., Jolley D. (1998) The incidence of dementia: a meta-analysis. *Neurology* 51, 728-733

Kang J., Lemaire H.G., Unterbeck A., Salbaum M., Master C.L., Grzechik K.H., Multhaup G., Beyreuther K., Müller-Hill B. (1987) The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell surface receptor. *Nature* 325, 733-736

Kantarci K., Jack C.R. Jr (2003) Neuroimaging in Alzheimer disease: an evidence-based review. *Neuroimaging Clin N Am.* 2003 May;13(2):197-209.

Karas G.B., Scheltens P., Rombouts S.A. (2004) Global and local grey matter loss in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuroimage* 23, 708-716

Katzman R., Terry R., DeTeresa R., Brown T., Davies P., Fuld P., Renbig X., Peck A. (1988) Clinical pathological and neurochemical changes in dementia: a subgroup with preserved mental status and numerous neocortical plaques. *Ann Neurol*, 23, 138-144.

Kesslak P.J., Nalcioglu O., Cotman C.W. (1991) Quantification of magnetic resonance scans for hippocampal and parahippocampal atrophy in Alzheimer's disease. *Neurology* 41, 51-54

Khachaturian Z.S. (1985) Diagnosis of Alzheimer's disease. *Arch Neurol*, 42, 1097-1105

Kidd M. (1963) Paired helical filaments in electron microscopy of Alzheimer's disease. *Nature* 197, 192-193

Knopman D.S., DeKosky S.T., Cummings J.L., Chui H., Corey-Bloom J., Relkin N., Small G.W., Miller B., Stevens J.C. (2001) Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 56, 1143-1153

Knowlton B. J., Squire L. R. (1995) Two different expressions of declarative memory. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition*, 21, 699-710

Kokmen E. (1989) Etiology, diagnosis, and management of dementia. *Compr Ther.* 15 (9), 59-69

Kowalska A., Wender M., Florczak J., Pruchnik-Wolinska D., Modestowicz R., Szczech J., Rossa G., Kozubski W. (2003) Molecular genetics of Alzheimer's disease: presenilin 1 gene analysis in a cohort of patients from the Poznan region *J Appl Genet.*44, 231-234

Krasuski J.S., Alexander G.E., Horwitz B., Daly E.M., Murphy D.G.M., Rapoport S.I., Schapiro M.B. (1998) Volumes of medial temporal lobe structures in patients with Alzheimer`s disease and mild cognitive impairment (and in healthy controls). *Biol Psychiatry* 43, 60-68

Kukull W.A., Larson E.B., Reifler B.V., Lampe T.H., Yerby M.S., Hughes J.P. (1990) The validity of 3 clinical diagnostic criteria for Alzheimer's disease. *Neurology* 40 (9), 1364-1369

Kumar A., Schapiro M.B., Grady C., Haxby J.V., Wagner E., Salerno J.A., Friedland R.P, Rapoport S.I. (1991) High-resolution PET studies in Alzheimer's disease. *Neuropsychopharmacology.*, 4(1), 35-46

Kurz A., Diehl J., Riemenschneider M., Perneczky R., Lautenschlager N. (2004) Mild cognitive disorder. Questions of definition, diagnosis, prognosis and therapy. *Nervenarzt*, 75 (1), 6-15

Laakso M.P., Soininen H., Partanen K., Helkala E.L., Hartikainen P., Vainio P., Hallikainen M., Hanninen T., Riekkinen P.J.S. (1995b) Volumes of hippocampus amygdala and frontal lobes in the MRI-based diagnosis of early Alzheimer`s disease: correlation with memory functions. *J. Neural Transm Park. Dis. Dement. Sect.* 9, 73-86

Laakso M.P., Hallikainen M., Hanninen T., Partanen K., Soininen H. (2000) Diagnosis of Alzheimer`s disease: MRI of the hippocampus vs delayed recall. *Neuropsychologia* 38, 579-584

Lassmann H., Bancher C., Breitschopf H., Wegiel J., Bobinski M., Jellinger K., Wisniewski H.M. (1995) Cell death in Alzheimer`s disease evaluated by DNA fragmentation in situ. *Acta Neuropathol* 89, 35-41.

Launer L.J., Andersen K., Dewey M.E., Letenneur L., Ott A., Amaducci L.A., Brayne C., Copeland J.R., Dartigues J.F., Kragh-Sorensen P., Lobo A., Martinez-Lage J.M., Stijnen T., Hofman A. (1999) Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: results from EURODEM pooled analyses. EURODEM Incidence Research Group and Work Groups. European Studies of Dementia. *Neurology* 52, 78-84

LeDoux J. E. (1998) *Das Netz der Gefühle: Wie Emotionen entstehen*. München: Carl Hanser Verlag.

Lehericy S., Baulac M., Chiras J., Pierot L., Martin N., Pillon B., Deweer B., Dubois B., Marsault C. (1994) Amygdalohippocampal MR volume measurements in the early stages of Alzheimer`s disease. *Am J Neuroradiol* 15, 927-937

Lemere C.A., Lopera F., Kosik K.S., Lendon C.L., Ossa J., Saido T.C., Yamaguchi H., Ruiz A., Martinez A., Madrigal L., Hincapie L., Arango J.C., Anthony D.C., Koo E.H., Goate A.M., Selkoe D.J., Arango J.C. (1996) The E280A presenilin 1 Alzheimer mutation produces increased A beta 42 deposition and severe cerebellar pathology. *Nat Med.* 2 (10), 1146-1150

Lendon L. C., Ashall F. Goate A.M. (1997) Exploring the etiology of Alzheimer's disease using molecular genetics. *J. Am. Med. Assoc.* 277, 825-831

Levy-Lahad E., Bird T.D. (1996) Genetic factors in Alzheimer's disease: a review of recent advances. *Ann. Neurol.* 40, 829-840

Lindwall G., Cole R.D. (1984) Phosphorylation affects the ability of tau protein to promote microtubule assembly. *J. Biol. Chem.* 259, 5301-5303

Linn R.T., Wolf P.A., Bachman D.L., Knoefel J.E., Cobb J.L., Belanger A.J., Kaplan E.F., D`Agostino R.B., (1995) The „preclinical phase“ of probable Alzheimer`s disease. A 13-yaer prospective study of the Framingham cohort. *Arch Neurol* 52, 485-490

Litvan I. (1997) The clinical and pathologic hallmarks of progressive supranuclear palsy. *Curr Opin Neurol.*, 10 (4), 346-350

Litvan I. (1997) Progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *Baillieres Clin Neurol.*, 6(1), 167-185

Litvan I., Grimes D.A., Lang A.E., Jankovic J., McKee A., Verny M., Jellinger K., Chaudhuri K.R., Pearce R.K. (1999) Clinical features differentiating patients with postmortem confirmed progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *J Neurol.* 246, Suppl 2: III-5

Lopez O.L., Litvan I., Catt K.E., Stowe R., Klunk W., Kaufer D.I., Becker J.T., DeKosky S.T. (1999) Accuracy of four clinical diagnostic criteria for the diagnosis of neurodegenerative dementias. , 53(6), 1292-1299

Ma J., Yee A., Brewer Jr.B., Das S., Potter H. (1994) Amyloid associated proteins  $\alpha$ 1-antichymotrypsin and apolipoprotein E promote assembly of Alzheimer  $\beta$ -protein into filaments. *Nature* 372, 92-94

Mahlberg R., Gutzmann H. (2005) Diagnostik von Demenzerkrankungen. *Deutsches Ärzteblatt*, Jahrgang 102, Heft 28-29, 1621-1628

Maunoury C., Michot J.L., Caillet H., Parlato V., Leroy-Willig A., Jehenson P., Syrota A., Boller F. (1996) Specificity of temporal amygdala atrophy in Alzheimer's disease: quantitative assessment with magnetic resonance imaging. *Dementia*, 7 (1), 10-14

Mandybur T.I., Nagpaul A.S., Pappas Z., Niklowitz W.J. (1977) Alzheimer neurofibrillary change in subacute sclerosing panencephalitis. *Ann Neurol* 1, 103-107

Markesbery W.R., Schmitt F.A., Kryscio R.J., Davis D.G., Smith C.D., Wekstein D.R. (2006) Neuropathologic substrate of mild cognitive impairment. *Arch Neurol.*, 63 (1), 38-46

Markowitsch, H. J. (1998/1999). Differential contribution of right and left amygdala to affective information processing. *Behavioural Neurology*, 11, 233-244.

Masters C. L., Gajdusek D. C., Gibbs C. J. (1981) The familial occurrence of Creutzfeldt-Jacob disease and Alzheimer's disease. *Brain* 104, 535-538

McGeer P.L., Roger J., McGeer E.G. (1994) Neuroimmune mechanisms in Alzheimer disease patients. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 8, 149-158

McKeith IG, Galasko D, Wilcock GK, Byrne EJ. (1995) Lewy body dementia--diagnosis and treatment. *Br J Psychiatry*, 167 (6), 709-717

McKhann G., Drachman D., Folstein M., Katzman R., Price D., Stadlan E.M. (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, 939-944

McKhann G.M., Albert M.S., Grossman M., Miller B., Dickson D., Trojanowski J.Q. (2001) Work Group on Frontotemporal Dementia and Pick's Disease. Clinical and pathological diagnosis of frontotemporal dementia: report of the Work Group on Frontotemporal Dementia and Pick's Disease. *Arch Neurol.*, 58 (11), 1803-1809

McLean C.A., Cherny R.A., Fraser F.W., Fuller S.J., Smith M.J., Beyreuther K., Bush A.I., Masters C.L. (1999) Soluble pool of Ab-amyloid as a determinant of severity of neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 46, 860-6.

Mega M.S., Thompson P.M., Toga A.W., Cummings J.L. (2000) Brain mapping in dementia, in: Mazziotta J.C., Frackowiak R.S.J., Toga A. (Eds.), *Brain Mapping: The Disorders*, Academic Press, San Diego, 217-239

Mirra S.S., Hart M.N., Terry R.D. (1993) Making the diagnosis of Alzheimer's disease. A primer for practicing pathologists. *Arch Pathol Lab Med*, 117, 132-144.

Mitchell T.W., Mufson E.J., Schneider J.A., Cochran E.J., Nissanov J., Han L.Y., Bienias J.L., Lee V.M., Trojanowski J.Q., Bennett D.A., Arnold S.E. (2002) Parahippocampal tau pathology in healthy aging, mild cognitive impairment, and early Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 51 (2), 182-189

Mizuno K., Wakai M., Takeda A., Sobue G. (2000) Medial temporal lobe atrophy and memory impairment in early stage of Alzheimer`s disease: an MRI volumetric and memory assessment study. *J. Neurol. Sci.* 173, 18-24

Montgomery S.A., Asberg M. (1979) A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry.*, 134, 382-9.

Moryś J., Bobek-Billewicz B., Dziwiatkowski J., Bidzan L., Ussorowska D., Narklewicz O. (2002) Changes in the volume of temporal lobe structures related to Alzheimer's type dementia. *Folia Neuropathol.*, 40(2), 47-56

Morris J.S., Frith C.D., Perrett D. I., Rowland D., Young A.W., Calder A.J., Dolan R.J. (1996) A differential neural response in the human amygdala to fearful and happy facial expressions. *Nature*, 383, 812-815

Morris J.S., Scott S.K., Dolan R.J. (1999). Saying it with feeling: Neural responses to emotional vocalization. *Neuropsychologia*, 37, 1155-1163

Morris J.C., Price A.L. (2001) Pathologic correlates of nondemented aging, mild cognitive impairment, and early-stage Alzheimer's disease. *J Mol Neurosci.*, 17 (2), 101-118

Mufson E.J., Ma S.Y., Cochran E.J., Bennett D.A., Beckett L.A., Jaffar S., Saragovi H.U., Kordower J.H. (2000) Loss of nucleus basalis neurons containing trkA immunoreactivity in individuals with mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *J Comp Neurol.*, 427 (1), 19-30

Murphy D.G.M., DeCarli C.D., Daly E., Gillette J.A., McIntosh A.R., Hxby J.V., Teichberg D., Schapiro M.B., Rapoport S.I., Horwitz B. (1993) Volumetric magnetic resonance imaging in men with dementia of the Alzheimer type: correlations with disease severity. *Biol psychiatry* 34, 612-621

Naidich T.P., Daniels D.L., Haughton V.M., Williams A., Pojunas K., Palacios E. (1987) Hippocampal formation and related structures of the limbic lobe: anatomic-MR correlation. Part I. Surface features and coronal sections. *Radiology.*, 162(3), 747-754

Naidich T.P., Daniels D.L., Haughton V.M., Pech P., Williams A., Pojunas K., Palacios E. (1987) Hippocampal formation and related structures of the limbic lobe: anatomic-MR correlation. Part II. Sagittal sections. *Radiology.*, 162(3), 755-761

Nestor P.J., Fryer T.D., Smielewski P., Hodges J.R. (2003) Limbic hypometabolism in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Ann Neurol.* 2003, 54(3), 343-351

Neve R.L., Robakis N.K. (1998) Alzheimer`s disease: a re-examination of the amyloid hypothesis. *Trends Neurosci* 21, 15-19

Oppenheim G. (1994) The earliest signs of Alzheimer`s disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 7, 118-122

Oyama F., Shimada H., Oyama R., Titani K., Ihara Y. (1991) Differential expression of  $\beta$ -Amyloid protein precursor and tau mRNA in the aged human brain. *J Neuropathol Exp Neurol* 50, 560-578

Pantel J., Schröder J., Schad L.R., Friedlinger M., Knopp M.V., Schmitt R., Geissler M., Bluml S., Essig M., Sauer H. (1997) Quantitative magnetic resonance imaging and neuropsychological functions in dementia of the Alzheimer type. *Psychol. Med.* 27, 221-229

Pearlson G.D., Harris G.J., Powers R.E., Barta P.E., Camargo E.E., Chase G.A., Noga J.T., Tune L.E. (1992) Quantitative changes in mesial temporal volume, regional cerebral blood flow and cognition in Alzheimer`s disease. *Arch Gen Psychiatry* 49, 402-408

Pennanen C., Kivipelto M., Tuomainen S., Hartikainen P., Hänninen T., Laakso M.P., Hallikainen M., Vanhanen M., Nissinen A., Helkala E.L., Vainio P., Vanninen R., Partanen K., Soininen H. (2004) Hippocampus and entorhinal cortex in mild cognitive impairment and early AD. *Neurobiol Aging*, 25 (3), 303-310

Petersen R.C., Smith G.E., Ivnik R.J., Kokmen E., Tangalos E.G. (1994) Memory function in very early Alzheimer's disease. *Neurology* 44, 867-872



Petersen R.C., Smith G.E., Waring S.C., Ivnik R.J., Kokmen E., Tangalos E.G. (1997) Aging, memory, and mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr.*, 9 suppl 1, 65-69

Petersen R.C., Smith G.E., Waring S.C., Ivnik R.J., Tangalos E.G., Kokmen E. (1999) Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 56, 303-308

Petersen R.C., Doody R., Kurz A., Mohs R.C., Morris J.C., Rabins P.V., Ritchie K., Rossor M., Thal L., Winblad B. (2001) Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol.* 58 (12), 1985-1992

Petersen R.C. (2004) Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine* 256, 183-194

Phillips M.L., Young A.W., Senior C., Brammer M., Andrew C., Calder A.J., Bullmore E.T., Perrett D.I., Rowland D., Williams S.C.R., Gray J.A., David A.S. (1997) A specific neural substrate for perceiving facial expressions of disgust. *Nature*, 389, 495-498

Phillips M.L., Young A.W., Scott S.K., Calder A.J., Andrew C., Giampetro V., Williams S.C.R., Bullmore E.T., Brammer M., Gray J.A. (1998) Neural responses to facial and vocal expressions of fear and disgust. *Proceedings of the Royal Society: Biological Sciences*, 265, 1809-1817

Pollock N.J., Mirra S.S., Binder L.I., Hansen L.A., Wood J.G. (1986) Filamentous aggregates in Pick's disease, progressive supranuclear palsy, and Alzheimer's disease share antigenic determinants with microtubule-associated protein tau. *Lancet* 2, 1211.

Pruessner J.C., Li L.M., Serles W., Pruessner M., Collins D.L., Kabani N., Lupien S., Evans A.C. (2000) Volumetry of hippocampus and amygdala with high-resolution MRI and three-dimensional analysis software: minimizing the discrepancies between laboratories. *Cereb Cortex.*, 10(4), 433-442

Rebeck G. W., Reiter J. S., Strickland D. K., Hyman B. T. (1993) Apolipoprotein E in sporadic Alzheimer's disease: Allelic variation and receptor interaction. *Neuron* 11, 575-580

Reisberg B., Ferris S.H., de Leon M.J., Crook T. (1982) The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry* 139, 1136-1139

Reisberg B., Borenstein J., Salob S.P., Ferris S.H., Franssen E., Georgotas A. (1987) Behavioral symptoms in Alzheimer's disease: phenomenology and treatment. , 48 Suppl, 9-15

Reisberg B. (1988) Functional Assessment Staging (FAST). *Psychopharmacol Bull* 24, 653-659

Reisberg B., Ferris S.H., Torossian C., Kluger A., Monteiro I. (1992) Pharmacologic treatment of Alzheimer's disease: A methodologic critique based upon current knowledge of symptomatology and relevance for drug trials. *Int Psychogeriatr* 4, 9-42

Reisberg B., Ferris S.H., Franssen E., Schulman E., Monteiro I., Sclan S.G., Steinberg G., Kluger A., Torossian C.L., de Leon M.J., Laska E. (1996b) Mortality and temporal course of probable Alzheimer's disease: A five-year prospective study. *Int Psychogeriatr* 8, 291-311

Reitan R. (1958) Validity of the Trail Making Test as an indication of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skills*, 8, 271-276

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

Roman G.C., Tatemichi T.K., Erkinjuntti T., Cummings J.L., Masdeu J.C., Garcia J.H., Amaducci L., Orgogozo J.M., Brun A., Hofman A., et al. (1993) Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN international workshop. *Neurology* 43: 250-260

Rosen W.G., Mohs R.C. Davis K.L. (1993) Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS). Deutsche Bearbeitung von R. Ihl und G. Weyer. Beltz, Weinheim

Sarter M., Markowitsch H. J. (1985) Involvement of the amygdala in learning and memory: A critical review with emphasis on anatomical relations. *Behavioral Neuroscience*, 99, 342-380.

Scheff S.W., Price D.A. (1993) Synapse loss in the temporal lobe in Alzheimer's disease. *Ann Neurol.*, 33 (2), 190-199

Scheuner D., Eckman C., Jensen M., Song X., Citron M., Suzuki N., Bird T.D., Hardy J., Hutton M., Kukull W., Larson E., Levy-Lahad E., Viitanen M., Peskind E., Poorkaj P., Schellenberg G., Tanzi R., Wasco W., Lannfelt L., Selkoe D., Younkin S. (1996) Secreted amyloid beta-protein similar to that in the senile plaques of Alzheimer's disease is increased in vivo by the presenilin 1 and 2 and APP mutations linked to familial Alzheimer's disease. *Nat Med.* 2 (8), 864-870

Schmidt M.L., Lee V.M.-Y., Forman M., Chiu T.-S., Trojanowski J.Q. Monoclonal antibodies to a 10-kd protein reveal abundant A-beta-negative plaques throughout gray matter of Alzheimer's disease brains. *Am J Pathol* 151, 69-80

Schmechel D.E., Saunders A.M., Strittmatter W.J., Crain B.J., Hulette C.M., Joo S.H., Pericak-Vance M.A., Goldgaber D., Roses A.D. (1993) Increased amyloid beta-peptide deposition in cerebral cortex as a consequence of apolipoprotein E genotype in late-onset Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 90 (20), 9649-9653

Seab J.P., Jagust W.P., Wong S.T.S., Roos M.S., Reed B.R., Budinger T.F. (1988) Quantitative NMR measurements of hippocampal atrophy in Alzheimer's disease. *Magnet Reson Med* 8, 200-208

Selkoe D.J. (1999) Translating cell biology into therapeutic advances in Alzheimer's disease. *Nature*, 399 (Suppl.5): A23-A31.

Selkoe D.J. (2000) The origins of Alzheimer disease: a is for amyloid. *JAMA* 283, 1615-1617

Selznick L.A., Holtzman D.M., Han B.H., Gokden M., Srinivasan A.N., Johnson E.M. jr, Roth K.A. (1999) In situ immunodetection of neuronal caspase-3 activation in Alzheimer's disease. *J Neuropathol Exp Neurol*, 58, 1020-1026.

Shulman K.I., Shedletsky R., Silver I. (1986) The challenge of time: clock drawing and cognitive function in the elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* 1:135-140

Stadelmann C., Brück W., Bancher C., Jellinger K., Lassmann H. (1998) Alzheimer disease: DNA fragmentation indicates increased neuronal vulnerability, but not apoptosis. *J Neuropathol Exp Neurol*, 57, 456-464

Stadelmann C., Deckwerth T.L., Scrinivasan A., Bancher C., Brück W., Jellinger K., Lassmann H. (1999) Activation of caspase-3 in single apoptotic neurons and granules of granulovacuolar degeneration in Alzheimer's disease and Down's syndrome: a role for autophagy as antiapoptotic counterregulatory mechanism? *Am J Pathol*, 155, 1459–1466

Spillantini M.G., Goedert M. (1998) Tau pathology in neurodegenerative diseases. *Trends Neurosci* 21, 428-433

Squire L. R. (1987). *Memory and brain*. New York: Oxford University Press.

Squire L. R., Zola-Morgan S. M. (1991) The medial temporal lobe memory system. *Science*, 253, 1380-1386.

Squire, L. R., Kandel E. R. (1999) *Gedächtnis: Die Natur des Erinnerns*. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag.

Talairach J.T.P. (1988) *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain* (New York: Thieme).

Tanna N.K., Kohn M.I., Horwich D.N., Jolles P.R., Zimmermann R.A., Alves W.M., Alavi A. (1991) Analysis of brain and cerebrospinal fluid volumes with MR imaging: impact on PET Data correction. *Radiology* 178, 123-130

Teipel S.J., Hampel H., Alexander G.E., Schapiro M.B., Horwitz B., Teichberg D., Daley E., Möller H.-J., Hippus H., Rapoport S.I. (1998) Dissociation between white matter pathology and corpus callosum atrophy in Alzheimer's disease. *Neurology* 51, 1381-1385

Teipel S.J., Bayer W., Alexander G.E., Zebuhr Y., Teichberg D., Kulic L., Schapiro M.B., Möller H.J., Rapoport S.I., Hampel H. (2002) Progression of corpus callosum atrophy in Alzheimer disease. *Arch Neurol.*, 59 (2), 243-248

Teipel S.J., Bayer W., Alexander G.E., Bokde A.L.W., Zebuhr Y., Teichberg D., Müller-Spahn F., Schapiro M.B., Möller H.-J., Rapoport S.I., Hampel H. (2003) Regional pattern of hippocampus and corpus callosum atrophy in Alzheimer's disease in relation to dementia severity: evidence for early neocortical degeneration. *Neurobiol Aging* 24, 85-94

Teipel S.J., Pruessner J.C., Faltraco F., Born C., Rocha-Unold M., Evans A., Möller H.J., Hampel H. (2006) Comprehensive dissection of the medial temporal lobe in AD: measurement of hippocampus, amygdala, entorhinal, perirhinal and parahippocampal cortices using MRI. *J Neurol.*, 253 (6), 794-800

Teipel S., Ewers M., Dietrich O., Schoenberg S., Jessen F., Heun R., Freymann N., Möller H.J., Hampel H. (2006) Reliability of multicenter magnetic resonance imaging. Results of a phantom test and in vivo measurements by the German Dementia Competence Network. *Nervenarzt.*, 77(9), 1086-92, 1094-5

Terry R.D. (1963) The Fine Structure of Neurofibrillary Tangles in Alzheimer's Disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 22, 629-642.

Terry R.D., Masliah E., Salmon D.P., Butters M., DeTeresa R., Hill R., Hansen L.H., Katzman R. (1991) Physical basis of cognitive alterations in Alzheimer's disease: synapse loss is the major correlate of cognitive impairment. *Ann. Neurol.* 30, 572-580

Testa C., Laakso M.P., Sabbatoli F., Rossi R., Beltramello A., Soininen H., Frisoni G.B. (2004) A comparison between the accuracy of voxel-based morphometry and hippocampal volumetry in Alzheimer's disease. *J Magn Reson Imaging.* 2004, 19 (3), 274-282

Thalman B, Monsch A.U. (1997) CERAD. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease. *Neuropsychologische Testbatterie.* Basel: Memory Clinic Basel

Trepel M. (1999) *Neuroanatomie: Struktur u. Funktion.* 2. überarb. Aufl. - München [u.a.]: Verlag Urban & Fischer, 196-201

Trojanowski J.Q., Lee V.M. (1995) Phosphorylation of paired helical filament tau in Alzheimer's disease neurofibrillary lesions: focusing on phosphatases. *FASEB J.* 9 (15), 1570-1576

Valk J., Barkhof F., Scheltens, P. (2002) *Magnetic resonance in dementia.* Heidelberg: Springer.

Vinters H.V., Wang Z.Z., Secor D.L. (1996) Brain parenchymal and microvascular amyloid in Alzheimer's disease. *Brain Pathol* 6, 179-195

Vonsattel J.P., DiFiglia M. (1998) Huntington disease. *J Neuropathol Exp Neurol.* 57 (5), 369-384

Walsh D.M., Klyubin I., Fadeeva J.V., Cullen W.K., Anwyl R., Wolfe M.S., Rowan M.J., Selkoe D.J. (2002) Naturally secreted oligomers of amyloid beta protein potently inhibit hippocampal long-term potentiation in vivo. *Nature* 416, 535-539

Wang J., Dickson D.W., Trojanowski J.Q., Lee V.M-Y (1999) The levels of soluble versus insoluble brain A $\beta$  distinguish Alzheimer's disease from normal and pathologic ageing. *Exp Neurol*, 158, 528-537.

Welsh K.A., Butters N., Hughes J., Mohs R., Heyman A., (1991) Detection of abnormal memory decline in mild cases of Alzheimer's disease using CERAD neuropsychological measures. *Arch Neurol* 48, 278-281

WHO, Weltgesundheitsorganisation (1993) *Internationale Klassifikation psychischer Störungen.* ICD-10, Kapitel V, Klinisch-diagnostische Leitlinien, 2. Auflage

Wilson C.A., Doms R.W., Lee V.M.-Y. (1999) Intracellular APP processing and Ab production in Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol*, 58,787-794.

Winblad B., Palmer K., Kivipelto M., Jelic V., Fratiglioni L., Wahlund L. O., Nordberg A., Bäckman L., Albert M., Almkvist O., Arai H., Basun H., Blennow K., de Leon M., Decarli

C., Erkinjuntti T., Giacobini E., Graff C., Hardy J., Jack C., Jorm A., Ritchie K., van Duijn C., Visser P., Petersen R.C. (2004) Mild cognitive impairment – beyond controversies, towards a consensus: report of the international working group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med* 256, 240-246

Wolf H., Grunwald M., Kruggel F., Riedel-Heller S.G., Angerhöfer S., Hojjatoleslami A., Hensel A., Arendt T., Gertz H. (2001) Hippocampal volume discriminates between normal cognition; questionable and mild dementia in the elderly. *Neurobiol Aging*, 22 (2), 177-186

Xu Y., Jack C.R. Jr, O'Brien P.C., Kokmen E., Smith G.E., Ivnik R.J., Boeve B.F., Tangalos R.G., Petersen R.C. (2000) Usefulness of MRI measures of entorhinal cortex versus hippocampus in AD. *Neurology* 54, 1760-1767

Yamaguchi H., Nakazato Y., Shiji M., Ihara Y., Hirai S. (1992) Ultrastructure of the neuropil threads in the Alzheimer brain: their dendritic origin and accumulation in the senile plaques. *Acta Neuropathol* 80, 368-374

Zald D.H., Pardo J.V. (1997) Emotion, olfaction, and the human amygdala: Amygdala activation during aversive olfactory stimulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94, 4119-4124

Zhan S.S., Beyreuther K., Schmitt H.P. (1994) Synaptophysin immunoreactivity of the cortical neuropil in vascular dementia of the Binswanger type compared with the dementia of Alzheimer type and nondemented controls. *Demetia* 5, 79-87

Zilles, K. (1998) *Funktionelle Neuroanatomie*. Springer-Verlag GmbH, 3. Aufl.

Zola S. M., Squire L. R. (2000) The medial temporal lobe and the hippocampus. In E. Tulving & F. I. M. Craik (Hrsg.), *The Oxford handbook of memory*. New York: Oxford University Press.

Zola S. M., Squire L.R., Teng E., Stefanacci L., Buffalo E.A., Clark R. E. (2000) Impaired recognition memory in monkeys after damage limited to the hippocampal region. *Journal of Neuroscience*, 20, 451-463.

## 7. Anhang

### 7.1 Abkürzungverzeichnis

AAMI	Age-associated memory impairment
AACD	Age-associated cognitive decline
ACR-NEMA	American College of Radiology – National Electrical Manufactures Association
AD	Demenz vom Alzheimer-Typ
ADAS	Alzheimer`s Disease Assesment Scale
AG	Amygdala
ANCOVA	Kovarianzanalyse
ApoE	Apolipoprotein E
APP	Amyloid-Precursor-Protein
ARG	Andreas-Retzius-Gyrus
CA	Cornu amonis
CDR	Clinical Dementia Rating
CDT	Clock drawing test
CERAD	Consortium to establish a registry for Alzheimer Desease
CIND	Cognitive impairment no demetia
CJD	Creutzfeld-Jakob-Demenz
CQ	Cisterna quadrangularis
df	Freiheitsgrade einer Teststatistik (degrees of freedom)
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
DSM IV	4. Auflage des Diagnostischen und Statistischen Manuals Psychischer Störungen
EC	Entorhinaler Kortex
FAD	Familiäre Demenz vom Alzheimer-Typ
FG	Gyrus fasciolaris
FLIRT	FMRIB`s linear image registration tool
FTD	Frontotemporale Demenz
GDS	Global Deterioration Scale
fMRT	Funktionelle Magnetresonanz-Tomographie
HK	Hippocampuskörper



HC	Hippocampus
HH	Hippocampushaupt
HS	Hippocampusschwanz
ICD-10	International Classification of Diseases and Related Health Problems
IN	Insel
KND	Kompetenznetz Demenzen
LBD	Lewy-Body-Demenz
LKS	Leichte kognitive Störung
MCI	Mild cognitive impairment
MINC	Medical imaging net CDF
MMSE	Mini Mental Status Examination
MNI	Montreal Neurological Institute
MP-RAGE	Magnetization prepared rapid gradient echo
MRT	Magnetresonanz-Tomographie
MSA	Multisystem Atrophie
MTL	Medialtemporallappen
NF	Neuropilfäden
NFB	Neurofibrilläre Bündel
NFV	Neurofibrilläre Veränderungen
NINCDS-ADRDA	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer`s Disease and Related Disorders Association
NP	Neuritische Plaques
N.s.	Nicht signifikant
PD	Parkinson-Demenz
PHF	Gepaarte helikale Filamente
PRC	Perirhinalkortex
PS	Präsenilin
PSB	Progressive supranukleäre Blickparese
SD	Standardabweichung
SMDS	Subjective Memory Decline Scale
SP	Senile Plaques
SPM2	Statistical parametric mapping
SPSS	Statistical package for social science
SV	Seitenventrikel

TE	Echozeit
TMA	Trail Making Test A
TMB	Trail Making Test B
TO	Tractus opticus
TR	Pulswiederholungszeit
VD	Vaskuläre Demenz
WHO	World Health Organization
WMS	Wechsler memory scale
TMA / TMB	Trailmaking test A / B

## 7.2 Verzeichnis der verwendeten Tabellen

- Tabelle 1: Kriterien der ICD-10 zur Diagnose einer Demenz
- Tabelle 2: NINCDS-ADRDA-Kriterien zur Diagnostik der AD (McKahn et al., 1984)
- Tabelle 3: MCI-Diagnosekriterien nach DSM-IV, ICD-10, Mayo-Klinik und Canadian Study of Health and Aging
- Tabelle 4: Klinische Charakteristika der Untersuchungsgruppen für alle Zentren zusammen
- Tabelle 5: Klinische Charakteristika der Untersuchungsgruppen nach Zentren
- Tabelle 6: Volumen in mm<sup>3</sup> für MCI und AD für alle Zentren zusammen
- Tabelle 7: Volumen in mm<sup>3</sup> bei MCI und AD nach Zentren getrennt
- Tabelle 8: Effektstärken des Faktors Diagnose für den Volumenunterschied zwischen MCI und AD in den einzelnen Zentren sowie für alle Zentren zusammen
- Tabelle 9: Ergebnisse des T-Tests bei einer Stichprobe für die Effektstärken des Faktors Diagnose in den sechs Zentren

### 7.3 Verzeichnis der verwendeten Abbildungen

- Abbildung 1: Mit Silber fixierte Darstellung eines senilen Plaques mit Amyloidkern und cytoplasmatischer neurofibrillärer Bündel; Quelle: [www.smbs.buffalo.edu/pth600/IMC-Path/y2case/y2ans21.htm](http://www.smbs.buffalo.edu/pth600/IMC-Path/y2case/y2ans21.htm)
- Abbildung 2: Darstellung neurofibrillärer Bündel in HE-Färbung; Quelle: [www.smbs.buffalo.edu/pth600/IMC-Path/y2case/y2ans21.htm](http://www.smbs.buffalo.edu/pth600/IMC-Path/y2case/y2ans21.htm)
- Abbildung 3: Klinische Subtypen des MCI
- Abbildung 4: Diagnostische Schritte im Rahmen der Patientenrekrutierung
- Abbildung 5: Sagitaler Schnitt zur Darstellung des Hippocampus mit Hippocampusschwanz, Hippocampuskörper und Hippocampushaupt
- Abbildung 6: Markierung des hinteren Anteils des Hippocampus (HC) bzw. des Hippocampusschwanzes mit der seitlichen Begrenzung durch den Seitenventrikel (SV) in coronarer Schnittebene
- Abbildung 7: Markierung des Hippocampus (HC) im Bereich seines Körpers, lateral begrenzt durch den Seitenventrikel (SV), 45° Linie zur Horizontalen als Hilfe zur Begrenzung gegenüber dem entorhinalen Kortex
- Abbildung 8: Das Hippocampushaupt (HH) in der coronaren Schnittebene
- Abbildung 9: Übergang zwischen Hippocampus (HC) und Amygdala (AG) in der coronaren Ebene
- Abbildung 10: Kraniale Begrenzung der Amygdala (AG) durch horizontale Hilfslinie ausgehend vom Sulcus circularis der Insel (IN) hin zum Tractus opticus (TO)

- Abbildung 11: Amygdala (AG) und Hippocampus (HC) in der horizontalen Schnittebene; Halbkreis vom Seitenventrikel (SV) ausgehend als Hilfestellung zur Abgrenzung der Amygdala gegenüber dem entorhinalen Kortex
- Abbildung 12: Boxplot für das Alter bei MCI und AD für alle Zentren zusammen
- Abbildung 13: Boxplot für MMSE nach Folstein (von minimal 0 bis maximal 30 Punkte) für MCI und AD über alle Zentren zusammen
- Abbildung 14: Mittleres Volumen in mm<sup>3</sup> von Hippocampus (HC) und Amygdala (AG) beidseits im Vergleich zwischen MCI - und AD – Patienten
- Abbildung 15a: Linker Hippocampus: Streudiagramm des Volumens in mm<sup>3</sup> bei MCI und AD mit Angabe des Mittelwerts
- Abbildung 15b: Rechter Hippocampus: Streudiagramm des Volumens in mm<sup>3</sup> bei MCI und AD mit Angabe des Mittelwerts
- Abbildung 16a: Linke Amygdala: Streudiagramm des Volumens in mm<sup>3</sup> bei MCI und AD mit Angabe des Mittelwerts
- Abbildung 16b: Rechte Amygdala: Streudiagramm des Volumens in mm<sup>3</sup> bei MCI und AD mit Angabe des Mittelwerts
- Abbildung 17: Volumen des linken Hippocampus in mm<sup>3</sup> bei MCI und AD getrennt nach Zentren
- Abbildung 18: Volumen des rechten Hippocampus in mm<sup>3</sup> bei MCI und AD getrennt nach Zentren
- Abbildung 19: Volumen der linken Amygdala in mm<sup>3</sup> bei MCI und AD getrennt nach Zentren

Abbildung 20: Volumen der rechten Amygdala in mm<sup>3</sup> bei MCI und AD getrennt nach Zentren

## **8. Danksagung**

Bedanken möchte ich mich zunächst bei Herrn Prof. Dr. Harald Hampel für die Überlassung des sehr interessanten und spannenden Dissertationsthemas.

Des Weiteren gilt ein besonderer Dank dem unmittelbaren Betreuer meiner Dissertation, Herrn Dr. Michael Ewers, der mich mit Rat und Tat unterstützt hat und an den ich mich immer mit meinen Fragen wenden konnte.

Ein Dank geht auch an Herrn Dr. Stefan Teipel, der zu Beginn der Promotionsarbeit an der Betreuung beteiligt war.

Mein ganz besonders herzlichster Dank gilt natürlich meinen Eltern, Johanna und Karol Bendik, für ihre ständige Unterstützung während meines gesamten Studiums, dafür, dass ich mich immer mit meinen Sorgen an sie wenden durfte und sie mir bedingungslos zur Seite gestanden haben.

## 9. Lebenslauf

Geburtsdatum: 25.10.1979  
Geburtsort: Hermannstadt  
Familienstand: ledig  
Staatsangehörigkeit: deutsch  
Konfession: römisch-katholisch

### Schulausbildung

09/1991 – 06/2000 Michaeli-Gymnasium-München, Abschluss mit Abitur (Note 1,5)

### Zivildienst

09/2000 – 07/2001 Alten- und Servicezentrum Berg am Laim

### Hochschulausbildung

10/2001 – 11/2007 Studium der Humanmedizin an der Ludwigs-Maximilians-Universität München, Abschluss mit Staatsexamen (Note 1)

### Famulaturen

02/2004 – 03/2004 Kardiologie, Krankenhaus Neuperlach, München

09/2004 – 10/2004 Innere Medizin und Allgemeinmedizin, Praxis Dr. Peter Römisch, München

03/2005 – 04/2005 Gastroenterologie, Krankenhaus Bogenhausen, München

01/2006 – 02/2006 Radiologie, Krankenhaus Neuperlach, München

### Praktisches Jahr

08/2006 – 12/2006 Radiologie, Kantonsspital St. Gallen, Schweiz

12/2006 – 04/2007 Innere Medizin, Krankenhaus Neuperlach, München

04/2007 – 07/2007 Chirurgie, Krankenhaus Harlaching, München

### Sonstige Tätigkeiten

01/2004 – 06/2007 Regelmäßige Mitarbeit in der Allgemeinarztpraxis Dr. Karol Bendik, München



## **Berufliche Tätigkeit**

seit 01/2008

Assistenzarzt am Institut für diagnostische und interventionelle  
Radiologie des Klinikums München Schwabing

## **Fremdsprachen**

Englisch (fließend in Wort und Schrift)  
Rumänisch (fließend in Wort und Schrift)  
Französisch und Ungarisch (Kommunikation)

München, 14.12.2009