

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der

Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Möller

Muster kortikaler Atrophie bei Alzheimer-Patienten und deren Korrelation mit
der kognitiven Leistungsfähigkeit: eine longitudinale In-vivo-MRT-Studie

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der medizinischen Fakultät der

Ludwig- Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von Muamer Omerovic

aus Doboj

2010

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Stefan Teipel

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. Thomas Meindl

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

Tag der mündlichen Prüfung: 08.07.2010

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	6
1.1 Die Demenz vom Alzheimer Typ.....	6
1.1. 1 Dementielles Syndrom.....	6
1.1. 2 Geschichte und klinisches Bild.....	7
1.1. 3 Epidemiologie und sozioökonomische Auswirkung.....	8
1.1. 4 Diagnostik der Alzheimer Erkrankung.....	12
1.1. 5 Vorstadien der Alzheimer Erkrankung.....	16
1.1. 6 Risiko- und Schutzfaktoren.....	17
1.1. 7 Therapieoptionen.....	18
1.2 Neuropathologie der Alzheimer-Erkrankung.....	21
1.2. 1 Plaque und Fibrillen.....	21
1.2. 2 Kortikale Atrophie bei Alzheimer Erkrankung.....	24
1.2. 3 Befunde der voxelbasierten Morphometrie (VBM) hinsichtlich kortikaler Hirnatrophie bei Alzheimer Erkrankung.....	26
1.3 Hypothesen und Untersuchungsziele.....	28
1.3. 1 Hypothesen.....	28
1.3. 2 Untersuchungsziele.....	29
2. Methoden.....	31
2.1 Patienten.....	31
2.1. 1 Klinische Charakteristika der untersuchten Patienten.....	32
2.2 Untersuchungsmethoden.....	33
2.2.1 Psychometrie und Beurteilung des Demenzschweregrades	33

2.2.1.1 CERAD-Testbatterie.....	33
2.2.1.2 ADAScog-Testbatterie.....	34
2.2.1.3 CDR-Skala.....	35
2.2.2 Magnetresonanztomographie.....	36
2.3 Datenauswertung.....	39
2.3.1 Voxelbasierte Morphometrie (VBM).....	40
2.3.2 Manuelle und automatisierte Prozessierung.....	41
2.4 Statistische Analyse.....	44
2.5 Lokalisation der Effekte der Analysen.....	45
3. Ergebnisse.....	46
3.1 Abnahme der Konzentration der grauen Masse im zeitlichen Verlauf.....	46
3.2 Korrelation der Abnahme der grauen Masse mit der Abnahme der kognitiven Fähigkeiten gemessen mittels ADAScog Skala über den Zeitraum von einem Jahr.....	49
3.3 Korrelation der Abnahme der grauen Masse mit der Abnahme der nicht sprachassoziierten kognitiven Fähigkeiten gemessen mittels ADAScog Skala über den Zeitraum von einem Jahr.....	52
3.4 Korrelation der Abnahme der grauen Masse mit der Abnahme der sprachassoziierten kognitiven Fähigkeiten gemessen mittels ADAScog Skala über den Zeitraum von einem Jahr.....	53
4. Diskussion.....	55
4.1 Nachweis und Muster der Atrophieprogression.....	58
4.2 Korrelation der Atrophieprogression mit dem Ausmaß der kognitiven Verschlechterung.....	60

4.3	Korrelation der Atrophieprogression mit der Verschlechterung der sprachunabhängigen Kognition.....	61
4.4	Korrelation der Atrophieprogression mit dem Abbau der sprachassoziierten Kognition.....	64
4.5	Die Eignung der ADAScog Testbatterie zur Beurteilung der Krankheitsprogression.....	65
5.	Zusammenfassung und Ausblick	67
6.	Referenzen.....	69
7.	Danksagung.....	85
8.	Lebenslauf.....	86

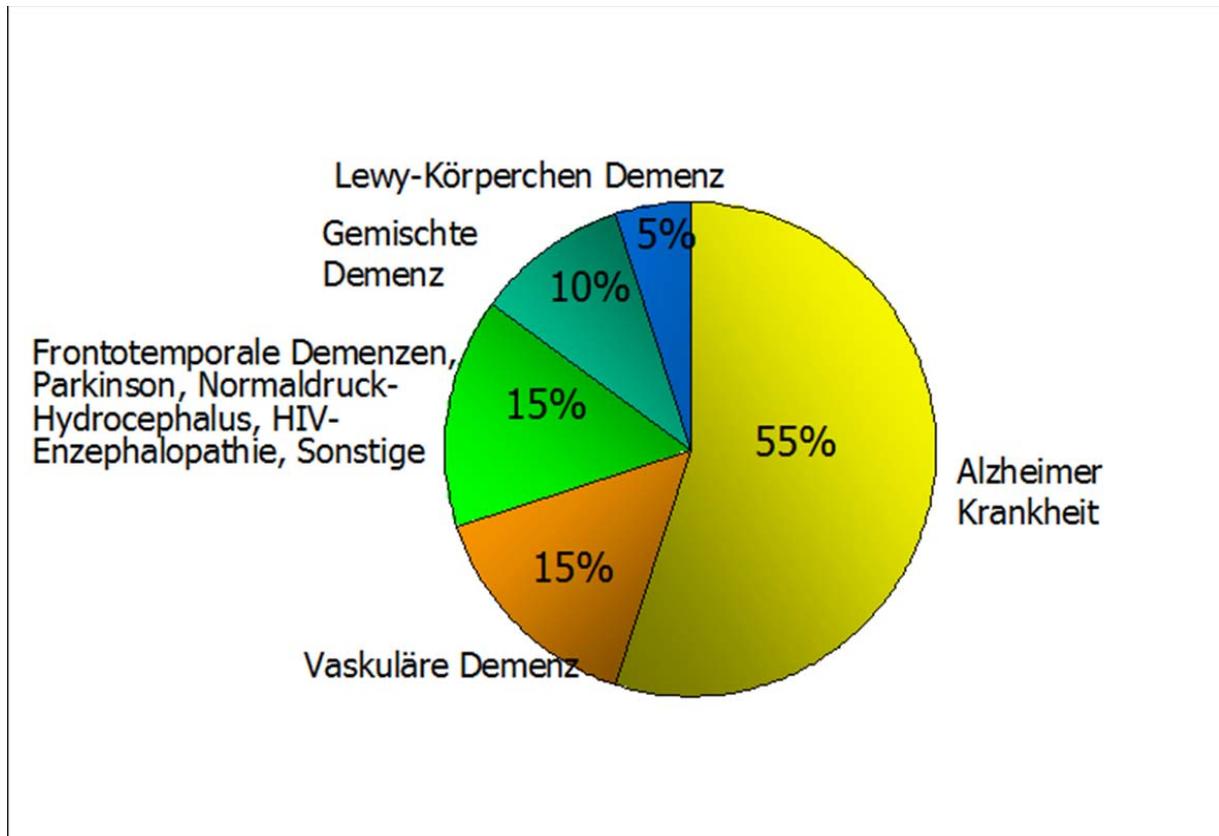
1. Einleitung

1.1 Die Demenz vom Alzheimer Typ

1.1.1 Dementielles Syndrom

Der Begriff Demenz bzw. dementielles Syndrom beschreibt eine organisch bedingte psychische Störung mit progredienten Defiziten in mehreren kognitiven Bereichen mit daraus resultierender Einschränkung der Alltagsbewältigung. Da die meisten Demenzen entweder auf die neurodegenerativen Prozesse (M. Alzheimer, Frontotemporale Demenz, M. Parkinson etc.) oder auf andere altersbedingten bzw. alterskorrelierten pathologischen Prozesse zurückzuführen sind, treten dementielle Prozesse häufiger in der älteren Bevölkerung auf. Die häufigsten Ursachen dementieller Syndrome sind in der folgenden Graphik dargestellt (Bickel 1995).

Abbildung 1: Darstellung der häufigsten Ursachen dementieller Syndrome (Bickel 1995)



1.1. 2 Geschichte und klinisches Bild

Die von Alois Alzheimer im Jahre 1906 als „eigenartige Erkrankung der Hirnrinde“ beschriebene und nach ihm benannte Alzheimer-Erkrankung wird als die häufigste Ursache dementieller Syndrome angesehen.

Anfang des 20. Jahrhunderts untersuchte Alois Alzheimer in Frankfurt am Main eine damals 50-jährige Patientin, Auguste D., die an einer rasch verlaufenden psychischen Störung mit schwersten kognitiven Defiziten und einer ausgeprägten wahnhaften Symptomatik litt. Nach dem Ableben der Patientin

untersuchte er, damals Oberarzt an der psychiatrischen Klinik in München, das Gehirn dieser Patientin und beschrieb extrazelluläre Plaques sowie Fibrillenbündel, die bis heute als die wichtigsten histopathologischen Veränderungen bei der Alzheimer-Demenz (AD) gelten (Alzheimer 1907).

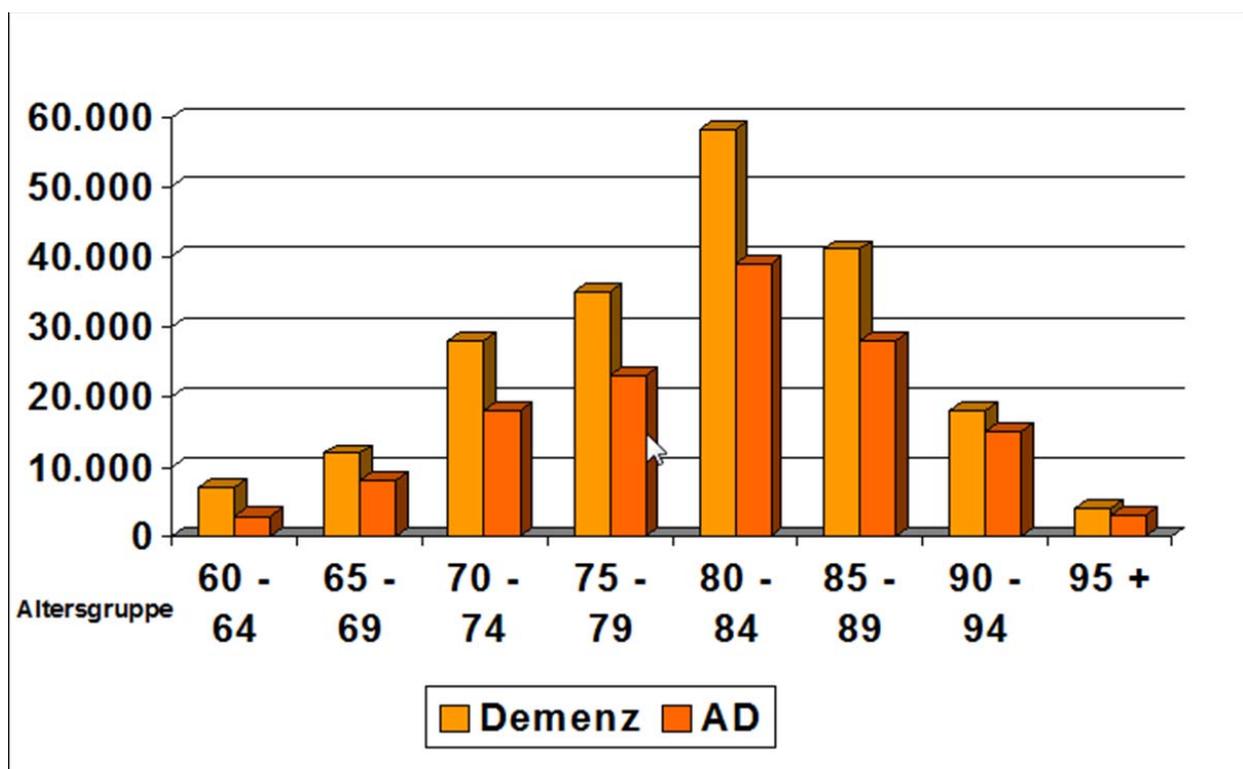
Die AD gehört zu den primär degenerativen Erkrankungen des Gehirns, die sich generalisiert über das gesamte Gehirn ausbreitet. Die Symptome entwickeln sich über mehrere Jahre und zeigen in der Regel eine langsame jedoch stetige Progredienz. Bei der Mehrzahl der Patienten stehen anfangs vor allem Defizite im Bereich des Neugedächtnisses mit Störungen des Informationsspeicherns und -abrufens im Vordergrund, wobei bei einem Teil der Patienten die Symptomatik atypisch beginnt. Bei diesen Patienten sind eher sprachliche Defizite oder Defizite im Bereich der räumlichen Orientierung und der Visuokonstruktion vordergründig. Die Symptomatik nimmt im Laufe der Jahre zu und es werden auch andere kognitive Bereiche erfasst. Die Mehrzahl der Patienten entwickeln im Laufe der Erkrankung weitere psychische Symptome wie Affektstörungen, Wahn, Halluzinationen, Aggressivität, Verlust der Impulskontrolle etc. Mit der Zeit wirken sich die kognitiven Beschwerden zunehmend auf die Alltagsfunktionalität des Patienten aus und führen in den meisten Fällen schließlich in die Pflegebedürftigkeit (Morris et al. 1991, Bickel 1996).

1.1. 3 Epidemiologie und sozioökonomische Auswirkung

Das dementielle Syndrom bei Alzheimer-Erkrankung bzw. Demenz vom Alzheimer-Typ (AD) macht heute etwa 60 % aller dementiellen Syndrome aus (Ott et al. 1995, Bickel et al. 1995, Kukull et al. 2002a und b).

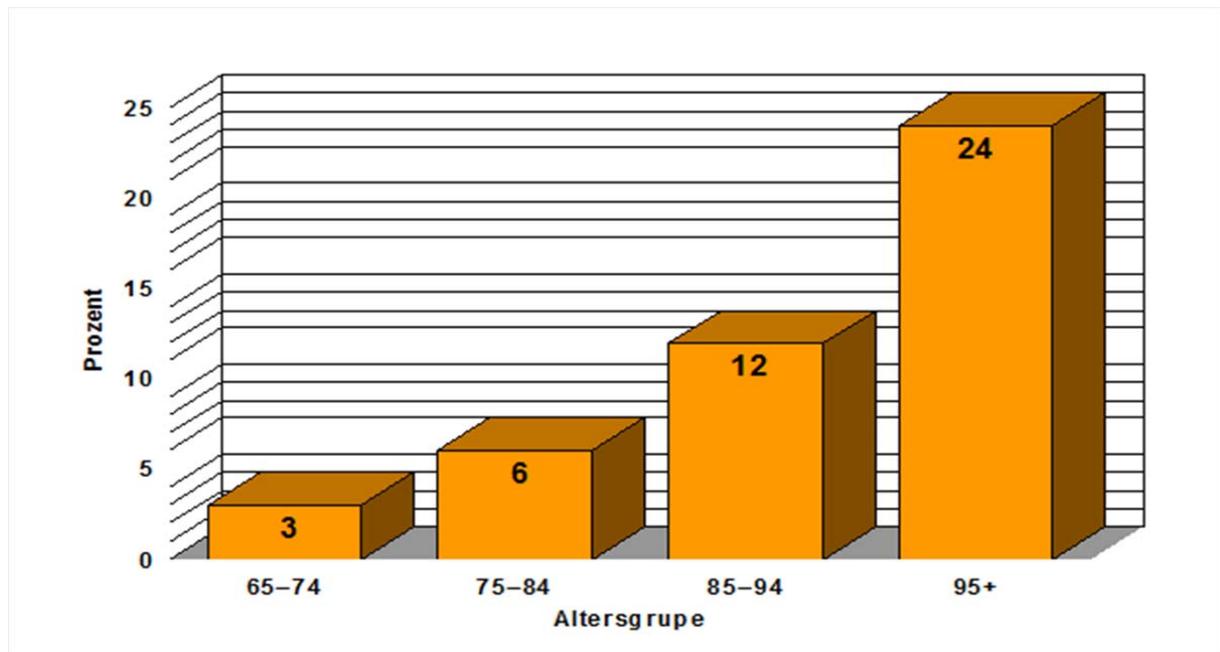
Es wird geschätzt, dass in Deutschland derzeit zwischen 750.000 und einer Million Menschen an einer Alzheimer-Erkrankung leiden (Ott et al. 1995, Bickel et al. 1995). Aufschluss über die altersbezogene Inzidenz bzw. Prävalenz der dementiellen Syndrome insgesamt und dementieller Syndrome bei Alzheimer Erkrankung in Deutschland sind in den Abbildungen 2 und 3 dargestellt.

Abbildung 2: Inzidenz der Demenzen in Deutschland (Bickel et a. 1994)



Anmerkung: Die jährlichen Neuerkrankungen in Deutschland sind nach Alterskohorten aufgeteilt. Die hellen Balken stehen für alle Demenzformen, die dunklen Balken lediglich für Alzheimer-Demenz.

Abbildung 3: Altersbezogene Prävalenz der Alzheimer-Demenz (Ritchie und Kildea 1995)



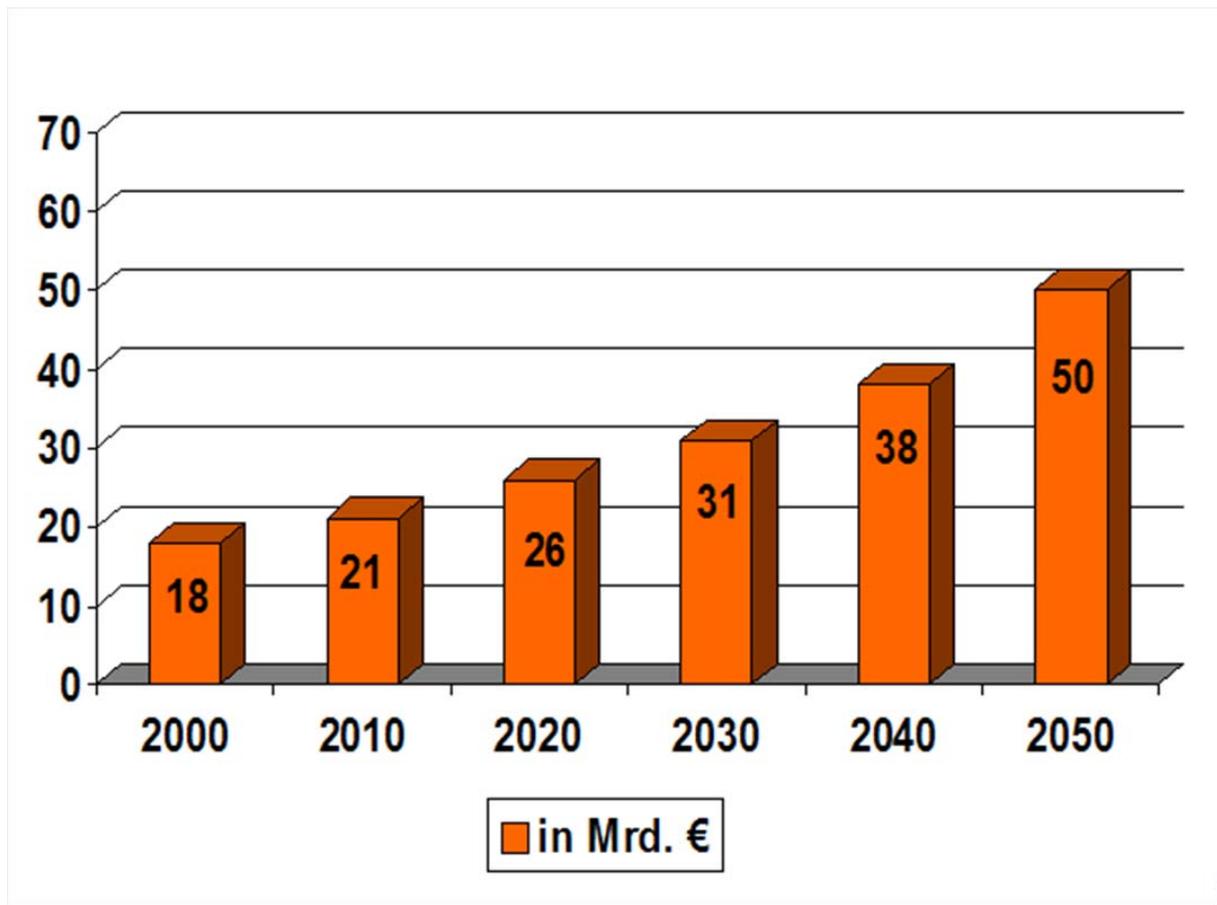
Aufgrund der demographischen Entwicklung im letzten Jahrhundert, verursacht durch verbesserte medizinische Betreuung und erhöhte Lebenserwartung, nimmt die Anzahl der Betroffenen stetig zu so dass zum Jahr 2025 mit mehr als 2 Millionen Erkrankten in Deutschland zu rechnen ist.

Weltweit sehen die Prognosen nicht anders aus. Vor allem die bevölkerungsreichen Länder wie Indien und China müssen in den nächsten Jahrzehnten mit einem dramatischen Anstieg der Betroffenzahlen rechnen. Dabei darf die Auswirkung der Erkrankung auf die sozialen Systeme nicht außer Acht gelassen werden. Die Kosten, die durch die Behandlung, Pflege, Betreuung und Verdienstauffälle entstehen, sind in den letzten Jahren drastisch gestiegen und diese Entwicklung ist derzeit nicht aufzuhalten. Hinzu kommen die indirekten Kosten für die Versorgung durch die Angehörigen, die

sich ebenso im zweistelligen Milliardenbereich bewegen. Die dramatisch ansteigenden Zahlen der Erkrankten sowie noch dramatischeren Prognosen für die Zukunft führten zur Intensivierung der Bemühungen hinsichtlich der Diagnostik und der Behandlung der Alzheimer-Demenz. Auch die Sozialsysteme und Politik erkennen die Problematik und unterstützen die Entstehung nationaler und internationaler Einrichtungen bzw. Verbände, die sich mit der Erforschung der Alzheimer Erkrankung beschäftigen. In Deutschland sind Beispiele dafür das seit einigen Jahren bestehende Kompetenznetz-Demenzen, sowie das sich aktuell im Aufbau befindende nationale Demenzzentrum mit Sitz in Bonn.

Insgesamt ist die Lebenserwartung der Alzheimer-Kranken deutlich eingeschränkt und hängt wesentlich vom Stadium der Erkrankung ab, in dem die Diagnose gestellt wird. Zum Zeitpunkt des Auftretens der ersten Symptome liegt diese bei ca. 7-10 Jahren (Ganguli et al. 2005, Larson et al. 2004, Heyman et al. 1996). Inzwischen hat sich die Alzheimer-Demenz zu der vierthäufigsten Todesursache in den westlichen Ländern entwickelt (Aevarsson et al. 1998). Ferner ist sie die häufigste Ursache für Pflegebedürftigkeit. Zwischen 65 und 80 % aller Demenzpatienten müssen im Laufe der Erkrankung stationär betreut werden (Bickel und Cooper 1996, Severson et al. 1994, Welch et al. 1992). Die Prognose der demenzbedingten Kosten in den nächsten Jahren wird in der folgenden Abbildung dargestellt.

Abbildung 4: Prognose der Kostenentwicklung der Demenzen in Deutschland (Hallauer et al. 2000).



1.1. 4 Diagnostik der Alzheimer-Erkrankung

Inzwischen wurden mehrere operationalisierte Kriterien-Kataloge etabliert, die die Diagnosekriterien einer Alzheimer-Demenz beinhalten. An erster Stelle bei der Diagnosefindung steht die syndromale Diagnose einer Demenz bzw. eines dementiellen Syndroms. Im aktuellen Diagnosemanual der WHO ICD-10 (Weltgesundheitsorganisation 1993) ist das wichtigste Kriterium für die syndromale Diagnose einer Demenz die Abnahme des Gedächtnisses sowie eine Beeinträchtigung weiterer höherer kortikaler Funktionen (Denkvermögen,

Urteilsfähigkeit, Ideenfluss, Informationsverarbeitung etc.). Die Beschwerden müssen seit mindestens 6 Monaten bestehen und zu einer wesentlichen Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens führen.

Das aktuelle Diagnosemanual der amerikanischen Gesellschaft für Psychiatrie DSM-IV fordert für die Diagnose einer Demenz den Nachweis einer Gedächtnisstörung sowie Einschränkungen in mindestens einem weiteren kognitiven Bereich. Die Beschwerden müssen eine Beeinträchtigung der sozialen und beruflichen Leistungsfähigkeit, sowie eine Verschlechterung gegenüber dem früheren Leistungsniveau darstellen (American Psychiatric Association 1994).

Hinsichtlich der ätiologischen Diagnose haben sich, neben den oben erwähnten offiziellen Manualen, die Diagnosekriterien des National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) sowie der Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (ADRDA) (McKhann et al. 1984) etabliert. Anhand dieser Kriterien kann zwischen einer klinisch wahrscheinlichen und einer klinisch möglichen Alzheimer-Krankheit unterschieden werden.

I Klinisch wahrscheinliche Alzheimer-Erkrankung

- Nachweis einer Demenz in einer klinischen Untersuchung bestätigt durch neuropsychologische Tests
- Defizite in mindestens zwei kognitiven Bereichen
- Progrediente Verschlechterung des Gedächtnisses und anderer kognitiver Funktionen
- Keine Bewusstseinsstörungen
- Beginn zwischen dem 40. und 90. Lebensjahr, meistens nach dem 65. Lebensjahr
- Kein Hinweis für andere ursächliche System- oder Hirnerkrankungen

Unterstützende Befunde für die Diagnose einer wahrscheinlichen Alzheimer-Erkrankung

- Zunehmende Verschlechterung spezifischer kognitiver Funktionen, wie z. B. der Sprache (Aphasie), der Motorik (Apraxie) oder der Wahrnehmung (Agnosie)
- Beeinträchtigung von Alltagsaktivitäten und Auftreten von Verhaltensänderungen
- Familienanamnese ähnlicher Erkrankungen
- Ergebnisse von Zusatzuntersuchungen:
 - Hinweise auf eine in den Verlaufsuntersuchungen zunehmende zerebrale Atrophie in der Bildgebung
 - Normaler Liquorbefund in der Standarduntersuchung
 - Normales oder unspezifisch verändertes EEG

II Klinisch mögliche Alzheimer-Erkrankung

- Diagnose ist möglich bei Vorhandensein eines dementiellen Syndroms mit untypischer Symptomatik hinsichtlich Beginn, Verlauf und Defizitprofil, in Abwesenheit anderer neurologischer, psychiatrischer oder internistischer Erkrankungen, die eine Demenz verursachen könnten
- Diagnose ist möglich bei Vorhandensein einer zweiten System- oder Hirnerkrankung, die eine Demenz verursachen könnte, aber nicht als die wesentliche Ursache der Demenz angesehen wird
- Diagnose sollte in wissenschaftlichen Untersuchungen gestellt werden bei Vorhandensein eines isolierten progredienten schwerwiegenden kognitiven Defizits ohne andere erkennbare Ursache

NINCDS-ADRDA Diagnosekriterien einer Alzheimer-Erkrankung (McKahn et al. 1984)

Neben der ausführlichen Eigen- und Fremdanamnese umfasst die Diagnostik zunächst die Durchführung einer umfassenden psychometrischen Testung, um die berichteten Defizite zu objektivieren. Die Testung soll über die Gedächtnisfunktionen hinaus auch Funktionen der Sprache, der Visuokonstruktion und der Praxie untersuchen. Ferner ist eine gründliche körperliche und neurologische Untersuchung unumgänglich. Mittels Laboruntersuchungen können endokrinologische, metabolische und entzündliche Ursachen der Symptomatik ausgeschlossen werden. Eine EEG-Untersuchung wird einerseits zur Differentialdiagnostik durchgeführt und andererseits um ein epileptisches Geschehen auszuschließen. So zeigt sich in der Regel bei der AD eine allgemeine Rhythmusverlangsamung und bei der Lewy-Bodies-Demenz eine temporale epilepsietypische Aktivität. Bei der frontotemporalen Demenz zeigen sich dagegen keine pathologische Veränderungen (Smith 2005).

Als Standard gilt zudem die Durchführung einer kraniellen bildgebenden Untersuchung (Computertomographie oder Magnet-Resonanztomographie). Diese dient einerseits dem Ausschluss vaskulärer, traumatologischer, raumfordernder und entzündlicher Prozesse, andererseits der Bestimmung von lokalen oder globalen Atrophien, die als Positivmarker für eine Alzheimer-Erkrankung bzw. andere neurodegenerative Prozesse gelten (Jack et al. 1997, Convit et al. 1997, Chan et al. 2001).

Als weitere Positivmarker gelten pathologische Konstellationen von Biomarkern im Liquor. Vor allem der Nachweis der Erniedrigung von Beta-Amyloidwerten, sowie der Erhöhung von Tau-Protein und

hyperphosphoryliertem Tau-Protein (p-Tau) im Liquor sind hinweisend auf das Vorliegen einer Alzheimer-Pathologie (Viltfang et al. 2005, Hampel et al. 2005, Lewczuk et al. 2008).

Sowohl für die Biomarker im Liquor als auch für die atrophischen Veränderungen in der Bildgebung gilt, dass die bisherigen Erfahrungswerte bzw. Erkenntnisse nicht ausreichen um von bestimmten Befunden direkt auf die Diagnose einer AD zurückzuschließen. Vielmehr sind diese, zusammen mit der typischen Anamnese, den psychometrischen Befunden und der klinischen Beobachtung, als ein Teil der Gesamtdiagnostik zu sehen.

In größeren, auf AD spezialisierten Zentren besteht zudem die Möglichkeit eine Positronen-Emissions-Tomographie (PET) durchzuführen. Mit dieser funktionellen Untersuchung wird der cerebrale Metabolismus untersucht, wobei ermöglicht wird anhand spezifischer Hypometabolismustmuster Rückschlüsse auf bestimmte Krankheitsbilder zu ziehen. Die PET-Diagnostik ist vor allem in der Früh- und Differentialdiagnostik von großer Bedeutung (Kuwert et al. 1998).

1.1. 5 Vorstadien der Alzheimer-Erkrankung

Einen wesentlichen Risikofaktor für die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz stellt das Vorliegen einer leichten kognitiven Störung dar. Hierbei handelt es sich um eine Störung der Kognition, die zwar objektivierbar ist, jedoch in ihrer Ausprägung nur so auftritt, dass sie die Alltagsfunktionen des Betroffenen nicht

beeinflusst. Aus gründlichen wissenschaftlichen Untersuchungen ist bekannt, dass ca. 10-20 % dieser Patienten im Laufe eines Jahres eine Alzheimer-Demenz entwickeln (Gauthier et al. 2006, Geslani et al. 2005). Ein besonders hohes Risiko einer Konversion haben dabei vor allem die Patienten, die primär Gedächtnisdefizite zu beklagen haben (amnestischer Typ der leichten kognitiven Störung) (Gauthier et al. 2006). Da es sich bei der Alzheimer-Erkrankung um einen über mehrere Jahrzehnte stattfindenden Prozess handelt und die asymptotische bzw. präklinische Phase lange vor der Diagnosestellung einer Demenz andauert, kann das Konzept der leichten kognitiven Störung als Modell der Prädemenz bei der Alzheimer-Erkrankung dienen. Die Vorstellung dabei ist, schon Jahre vor dem Ausbruch der Demenz das Risikoprofil eines Menschen einzuschätzen und die Wirksamkeit präventiver oder krankheitsmodifizierender Therapieansätze zu untersuchen bzw. anzuwenden.

1.1. 6 Risiko- und Schutzfaktoren

Der wichtigste Risikofaktor an einer Alzheimer-Demenz zu erkranken ist das hohe Alter. Während in der Altersgruppe ab 65 Jahren etwa 3-6 % an einer Alzheimer-Erkrankung leiden, liegt die Häufigkeit bei der Altersgruppe ab 85 Jahren bei ca. 25 % (Ott et al. 1995). Weitere anerkannte Risikofaktoren sind das weibliche Geschlecht sowie eine depressive Erkrankung oder ein schweres Schädel-Hirn-Trauma in der Vorgeschichte (Launer et al. 1999, Jorm

1998). Hinsichtlich des genetischen Risikoprofils liegt bei nur einem kleinen Teil der Patienten (5-10%) eine familiäre Form vor. Hauptsächlich treten bei der familiären Form als Ursache Mutationen im Präsenilin-Gen1 und Presenilin Gen-2 sowie im Amyloid-Precursor-Protein-Gen (APP-Gen) auf (St.George-Hyslop 1998). Beim Großteil der Patienten liegt jedoch eine sporadische Form der Erkrankung vor. Dabei ist zu erwähnen, dass auch bei der sporadischen Form der Erkrankung eine genetische Prädisposition eine Rolle spielen kann. Das Erkrankungsrisiko steigt unter anderem mit dem Vorhandensein einer bestimmten genetischen Variation im Apolipoprotein E Gen (APoE-Gen), dem e4Allel. Die Aussagekraft dieser genetischen Prädisposition ist jedoch nicht ausreichend um sie zu diagnostischen Zwecken zu nutzen (Zill et al. 2001). Die neuesten Befunde sprechen dafür, dass das Vorhandensein des ApeE4-Allels sowohl in heterozygoter als auch in homozygoter Form vor allem das Erstmanifestationsalter beeinflusst und weniger Auswirkung auf das allgemeine Erkrankungsrisiko hat (Corder et al. 1993, Coon et al. 2007).

Eine eindeutige Risikoerhöhung liegt dagegen bei Menschen mit Trisomie 21 (Down-Syndrom) vor. So finden sich in den Gehirnen der Down-Patienten schon relativ früh Alzheimer-typische histologische Veränderungen. In der Altersgruppe über 60 Jahren leidet etwa die Hälfte der Patienten mit Trisomie 21 an einem dementiellen Syndrom (Lai und Williams 1998, Wisser et al. 1997).

Als Schutzfaktoren vor der Alzheimer-Erkrankung gelten eine gesunde Ernährungsweise (gemüse- und fischreiche Kost) sowie eine hohe geistige Aktivität bis ins hohe Alter hinein (Pasinetti et al. 2008, Luchsinger et al. 2004).

Hinsichtlich der geistigen Aktivität mehren sich Hinweise, dass die Entstehung

bzw. die Verschlechterung der dementiellen Symptomatik dadurch hinausgezögert wird, wobei die Lebenserwartung insgesamt unverändert bleibt (Garibotto et al. 2008). Ferner gibt es Hinweise aus Tierstudien, dass kognitive Beanspruchung durch eine Bereicherung der Umgebung bei den untersuchten Tieren sogar zu einer Reduktion der Amyloid-Ablagerungen führen kann (Lazarov et al. 2005).

1.1.7 Therapieoptionen

Therapeutische Möglichkeiten beschränken sich bisher auf die symptomatische Behandlung der Erkrankung. Eine kausale Therapie der Erkrankung ist derzeit nicht möglich. Man unterscheidet dabei zwischen einer demenzspezifischen (antidementiven) und einer symptom-spezifischen Behandlung. Die demenzspezifische Behandlungsform hat primär die Verlangsamung des kognitiven Abbaus zum Ziel, kann jedoch auch weitere Symptome, die im Rahmen der Demenz auftreten, positiv beeinflussen. Bei der symptom-spezifischen Behandlung stehen als Zielsymptome die Verhaltensauffälligkeiten und weitere psychischen Symptome im Rahmen der Demenz im Vordergrund.

Die Wahl der antidementiven Behandlung ist dabei abhängig vom Stadium der Erkrankung. Bei leicht- und mittelgradiger AD ist Therapie der Wahl die Behandlung mit Cholinesterase-Hemmern (ChEi) (Donepezil, Rivastigmin, Galantamin), die den Abbau von Acetylcholin hemmen und somit den bei

Alzheimer Erkrankung nachgewiesenen Acetylcholinmangel mildern. Bei einer mittelgradigen und schwergradigen AD ist zudem die Gabe von Memantine, das in den ebenso gestörten Glutamatstoffwechsel eingreift, indiziert. Da es sich bei beiden Optionen um symptomatische und nicht um kausale Therapieformen handelt, sind lediglich zeitlich begrenzte (6-24 Monate) Therapieeffekte zu erzielen. Es mehren sich Hinweise, dass eine Kombinationsbehandlung, bestehend aus einem Cholinesterasehemmer und Memantine im Vergleich zu einer Monotherapie von Vorteil ist (Lopez et al. 2009). Ausreichende wissenschaftliche Belege, die eine Kombinationsbehandlung rechtfertigen, stehen allerdings noch aus (Birks 2006, McShane et al. 2006).

Insgesamt kann man feststellen, dass sowohl die Therapie mit ChEIs als auch die Memantine-Therapie recht nebenwirkungsarm sind und sich ein günstiges Kosten-Nutzen-Profil vorlegen lässt. Dennoch müssen wir leider beobachten, dass aus verschiedenen Gründen nur ein kleiner Teil der AD Patienten adäquat pharmakologisch behandelt wird (Omerovic et al. 2008, Birks 2006).

Hinsichtlich der Behandlung der Verhaltensauffälligkeiten sowie weiteren psychischen Symptomen bei Alzheimer-Patienten ist die Gabe von Antidementiva nicht immer ausreichend, so dass in einigen Fällen auf andere Substanzklassen zurückgegriffen werden muss. Abhängig von der Symptomatik haben sich bisher moderne Antidepressiva und Neuroleptika sowie Antikonvulsiva bewährt. Bei der Verabreichung sollte jedoch das individuelle Nebenwirkungsrisikoprofil des Patienten berücksichtigt und tendenziell niedrige Dosisbereiche gewählt werden (Omerovic et al. 2008).

Die aktuelle Forschung im Bereich der Therapie der AD beschäftigt sich mit der Entwicklung krankheitsmodifizierender Therapien. Eine Möglichkeit wird im Eingreifen in die Entstehung bzw. dem Abbau vom Beta-Amyloid gesehen. Große Erwartungen werden hierbei in die sich aktuell in der klinischen Erprobung befindlichen Gamma-Sekretase-Hemmer sowie in die passive Amyloid-Impfung gelegt. Zudem werden die antiinflammatorische Hypothese sowie Östrogen-Hypothese verfolgt. In den nächsten Jahren ist mit der Zulassung neuer Medikamente zu rechnen.

1.2 Neuropathologie der Alzheimer Erkrankung

1.2.1 Plaque und Fibrillen

Inzwischen hat man sich mit den Veränderungen umfassend beschäftigt und deren Entstehung erforscht. Heutzutage steht fest, dass ein wesentlicher Bestandteil der senilen Plaques das Beta-Amyloid ist, ein Spaltprodukt des Amyloidvorläuferproteins (APP). APP ist ein ubiquitär exprimiertes Eiweiß, das physiologischerweise von dem Enzym Alpha-Sekretase gespalten wird. Bei der Alzheimer-Erkrankung wird diese Aufgabe fälschlicherweise von der Beta- bzw. Gamma-Sekretase übernommen, wobei unlösliche Beta-Amyloid-Fragmente entstehen, die aggregieren und neurotoxisch wirken (Butterfield und Boyd-Kimbal 2004).

Von den Alzheimerfibrillen weiß man inzwischen, dass diese sowohl intraneuronale Einschlüsse als auch extrazelluläre Ablagerungen darstellen, die aus Aggregaten des Mikrotubulus-assoziierten Proteins Tau in hyperphosphorylierter Form bestehen (Itoh et al. 1997). Die Ablagerungen der Tau-Protein-Aggregate verursachen Störungen im axonalen Transport, woraus eine neuronale Dysfunktion und Degeneration entsteht. Im Gegensatz zu den Plaques korrelieren Dichte und Verteilungsmuster von Alzheimerfibrillen und Neuropilfäden wesentlich besser mit dem klinischen Schweregrad der neuropsychologischen Beeinträchtigung (Braak und Braak 1990). Mittlerweile gut untersucht sind die immunologischen und inflammatorischen Prozesse wie die Gliaaktivierung, die am ehesten eine Reaktion auf die Ablagerungen der neurotoxischen Fragmente darstellt und zu einem Fortschreiten der pathologischen Prozesse führt (Hampel et al. 1998, Stübner et al. 1999).

Einen wesentlichen Beitrag zum Verständnis der Krankheitsentwicklung leistete die Postulation des Progressionsmodells von Braak und Braak. Diese stellt die Verteilung der pathologischen Veränderungen in Abhängigkeit von den Stadien der Erkrankung dar (Braak und Braak 1990). Dabei korreliert vor allem die Verteilung der neurofibrilären Bündel (NFB) stark mit dem Verlauf der Erkrankung. Nach Braak unterscheidet man demnach 5 Stadien: In den ersten 2 Stadien, I und II, die in der Regel präklinisch verlaufen, lassen sich die NFB zunächst im transentorhinalen Kortex und im Hippocampus sowie den angrenzenden Arealen des medialen Temporallappens finden. In den Stadien III und IV, den sogenannten limbischen Stadien die auch mit den ersten kognitiven Symptomen einhergehen, kommt es zu einer Zunahme der

Pathologie im Hippocampus sowie zur Ausdehnung in die neokortikale Assoziationsareale, die dann in den Stadien V und VI zunehmend betroffen sind. Zudem kommt es in diesen Stadien zur Ausdehnung in die sensomotorischen Areale.

Auffallenderweise sind die zuletzt myelinisierten Kortexareale sowie Neuronen mit langen Axonen als erste von den pathologischen Prozessen betroffen, was möglicherweise für eine erhöhte Vulnerabilität dieser Neurone gegenüber oxidativem Stress sprechen könnte. (Arendt et al. 1998) Im Gegensatz zu den NFB ist die Verteilung der Plaques im Bezug auf die Stadien der Erkrankung weniger systematisch. Folgende Graphik zeigt die Stadieneinteilung nach Braak und Braak.

Abbildung 5: Neuropathologisches Stadienmodell der AD

Stadien: Transentorhinal

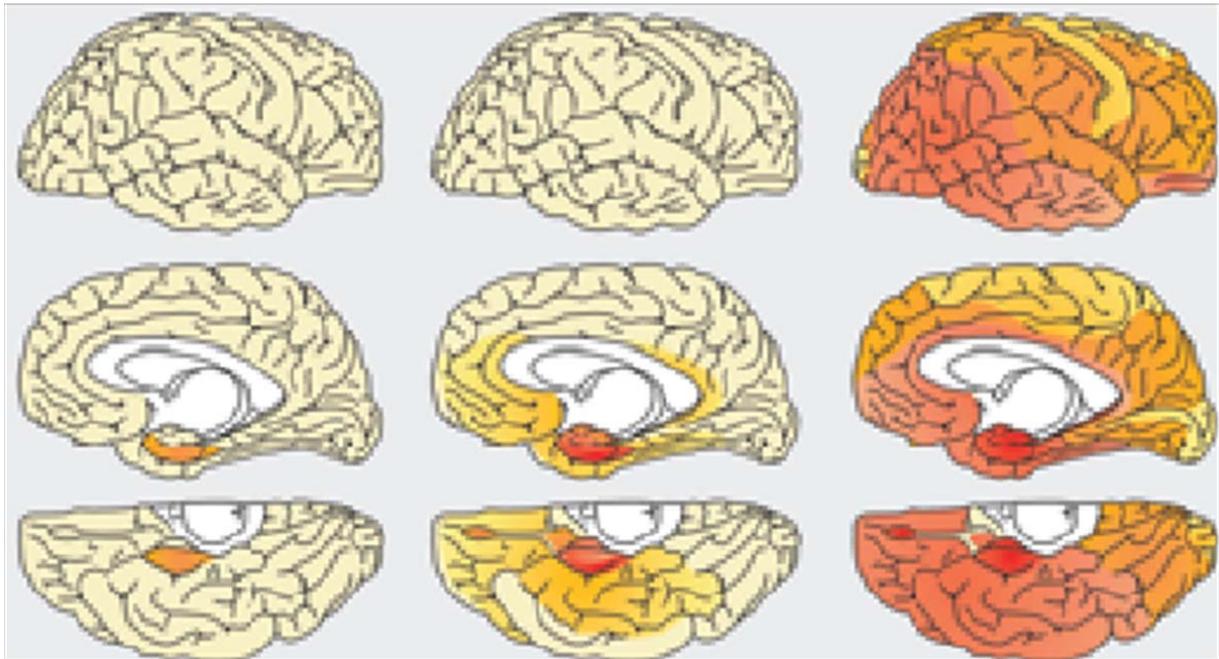
Limbisch

Neokortikal

I – II

III-IV

V-VI



Anmerkung: Die Stadieneinteilung der Alzheimer-Krankheit nach Braak und Braak orientiert sich an der Verteilung der NFB im Gehirn (Braak und Braak 1990).

1.2.2 Kortikale Atrophie bei Alzheimer-Demenz

Neben den Amyloidplaques, den NFB und der reaktiven entzündlichen Aktivierung stellt der neuronale Zelluntergang das weitere wesentliche Kennzeichen der pathologischen Veränderungen bei der Alzheimer-Erkrankung dar. Obwohl die Verteilung der NFB gegenüber den der Plaques verstärkt mit den klinischen Stadien der Erkrankung korreliert, ist festzuhalten,

dass das ausschlaggebende Korrelat für den kognitiven Abbau die Neuronendichte bzw. der Untergang der Neuronen und den Synapsen darstellt (Von Gunten et al 2006). So konnte in den neuropathologischen Untersuchungen sowohl eine deutliche Atrophie bei AD Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen als auch eine Korrelation zwischen dem kognitiven Status und der Hirnatrophie bei AD-Patienten festgestellt werden (Mouton et al. 1997).

Obwohl bis auf den Hippocampus, die Amygdala und die umgrenzenden Areale keine quantitativen Neuronendichtebestimmungen vorliegen, sprechen die vorliegenden Schätzungen für einen globalen Neuronenverlust bei Alzheimer-Patienten. Die bisherigen quantitativen Messungen für den Hippocampus sprechen jedoch für einen ausgeprägten Neuronenverlust bereits zu einem Zeitpunkt, bei dem die ersten objektivierbaren kognitiven Beschwerden der Alzheimer Patienten auftreten, bzw. teilweise sogar Jahre zuvor (Price et al. 2001). Nicht zu vernachlässigen sind auch die pathologischen Veränderungen der subkortikalen Strukturen, die parallel zu dem kortikalen Abbau ablaufen und vor allem aufgrund gestörter cholinergischer Projektionen in den Kortex einen erheblichen Einfluss auf die Symptomentstehung haben (Arendt et al. 1983, Vogels et al. 1990).

Da die neuropathologischen Untersuchungen auch ihre methodische Einschränkung haben, bieten sich sowohl strukturelle als auch funktionelle kraniale bildgebende Verfahren zur Messung der Atrophie (cMRT) sowie zur Erfassung der Stoffwechseleränderungen (PET) und der Aktivierbarkeit (funktionelle cMRT) in vivo an. Vor allem die Entwicklung neuer Techniken mit

zunehmend besserer Auflösung sowie die Entwicklung automatischer Auswertungsmethoden führte in den letzten Jahren zu einer deutlichen Zunahme der Publikationen in diesem Bereich.

Es liegen inzwischen zahlreiche Befunde vor, die sich jedoch in ihrer technischen Anwendung und vor allem in der Auswertungsmethodik voneinander unterscheiden. Insgesamt stimmen die Befunde mit den neuropathologischen Erkenntnissen überein und weisen bereits in den frühen Demenzstadien auf eine Atrophie im Bereich des Hippocampus und den umgebenden Areale des temporalen Lappens inklusive Amygdale und Entorhinalkortex hin (Barber et al 2000, Desmond et al. 1994, Hampel et al. 2002, Jack et al. 1997, Teipel et al. 2006). Die Untersuchungen bei Patienten mit einer leichten kognitiven Störung zeigten eine erhöhte Atrophierate im Hippocampus und dem entorhinalen Kortex (De Toledo-Morell et al. 2000, Killiany et al. 2000, Xu et al. 2000). Longitudinale Befunde kommen vor allem im Bereich der Hippocampusvolumetrie vor. Es konnte unter anderem festgestellt werden, dass das Hippocampusvolumen bei den Alzheimer-Patienten sowohl mit dem kognitiven Status bei der Baseline-Untersuchung als auch mit der Kognition im Verlauf korreliert und somit eine Hippocampusatrophie als Risikofaktor für eine weitere kognitive Verschlechterung zu werten ist (Jack et al. 1999 und 2000).

1.2.3 Befunde der voxelbasierten Morphometrie (VBM) hinsichtlich der Hirnatrophie bei AD

Erst in den letzten Jahren etablierte sich die VBM als Methode für die Bestimmung der kortikalen Atrophie. Inzwischen liegen bereits einige Arbeiten über die VBM vor, die belegen, dass bereits in den frühen Phasen der Erkrankung und zwar schon in der Phase der leichten kognitiven Störung, sowohl die kortikalen als auch die subkortikalen Areale von der Atrophie betroffen sind (Di Paola et al. 2010). Es zeigten sich unter anderem bei den leichtgradigen Patienten neben der Hippocampusatrophie auch Atrophien im Gyrus fusiformis sowie im Gyrus cinguli. Zudem waren die Parietal- und Frontallappen sowie die Insula betroffen (Chételat und Baron 2003). Die bisherigen Befunde zeigten sich insgesamt sehr konsistent. In einer weiteren Untersuchung korrelierte die Ausprägung der kortikalen Atrophie festgestellt mittels VBM mit der Abnahme der kognitiven Leistung (Baxter et al. 2006).

Hinsichtlich der longitudinalen Beurteilung der Hirnatrophie bei AD Patienten mittels VBM liegen bisher nur wenige Arbeiten vor. Chételat et al. konnten unter anderem feststellen, dass sich die Veränderungen im Atrophiemuster bei den Patienten mit einer LKS, die rasch zu einer AD konvertierten, von den Veränderungen in den Mustern der nicht konvertierten LKS-Patienten unterscheiden. So zeigten sich signifikante Unterschiede im Verlust der grauen Substanz im posteriorem Cingulum, im hippocampalen Bereich und im unteren und medialen Gyrus temporalis sowie im Precuneus (Chételat et al. 2005).

Whitwell et al. untersuchten 33 Patienten mit einer leichten kognitiven Störung zu drei verschiedenen Zeitpunkten und zwar 3 Jahre und 1 Jahr vor der

Diagnose der Demenz sowie zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und verglichen die Befunde mittels der VBM mit den Befunden der gesunden Kontrollen. Zum Zeitpunkt 1 (3 Jahre vor der AD Diagnosestellung) war die Atrophie auf den mediotemporalen Lappen inklusive Amygdala, anterioren Hippocampus und entorhinalen Kortex sowie in milder Ausprägung auf Gyrus fusiformis begrenzt. 1 Jahr vor der Diagnose nahm die temporale Atrophie zu und breitete sich auf der mediotemporalen Gyrus sowie auf die posteriore Gebiete des temporalen Lappens aus. Ferner breitete sie sich auf den gesamten Hippocampus aus. Erstmals war auch eine signifikante Atrophie des Parietallappens zu erkennen. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung einer Demenz bzw. der Konversion hat die Ausprägung der Atrophie im mediotemporalen Lappen sowie in den temporoparietalen Assoziationsarealen deutlich zugenommen. Zudem zeigte sich erstmals eine Atrophie des Frontallappens. Die Ausbreitung der Atrophie stimmte weitestgehend mit den Stadien nach Braak und Braak überein (Withwell et al. 2007).

1.3 Hypothesen und Untersuchungsziele

1.3.1 Hypothesen

Der Studie liegt die Hypothese zugrunde, dass mittels der Darstellung der Hirnatrophie mit Hilfe hochauflösender MRT-Aufnahmen bei Alzheimer-

Patienten, Rückschlüsse auf den Verlauf der Neurodegeneration möglich sind und somit die Etablierung eines neuropathologischen Modells, das sich an den somit gewonnenen Atrophiebefunden orientiert, nahe gelegt wird. Diese Idee wird durch die Befunde über die Korrelation der Atrophieprogression in ihrer Ausprägung und Verteilung mit der Progression der kognitiven Defizite bei Alzheimerpatienten zusätzlich bekräftigt. Die unter Anwendung automatisierter Verfahren gewonnenen Befunde über den Verlauf der kortikalen Atrophie bei Alzheimer-Patienten können zudem helfen die bisherigen neuropathologischen Befunde bzw. Hypothesen zu bestätigen und können somit zu einem besseren Verständnis der Pathomechanismen neuronaler Degeneration bei der Alzheimer-Erkrankung beitragen.

1.3.2 Untersuchungsziele:

- Etablierung einer automatisierten Methode zur Bestimmung kortikaler Atrophie im Verlauf aus hochauflösenden MRT-Datensätzen
- Überprüfung der Eignung der longitudinalen MRT-Studien zur Beurteilung der Atrophieprogression bei Alzheimer Patienten
- Bestimmung der Progression der kortikalen Atrophie bei Patienten mit einer Alzheimer Demenz

- Bestimmung des Zusammenhangs zwischen der Atrophieprogression und Zunahme der kognitiven Beeinträchtigung bei Patienten mit einer Alzheimer Demenz

- Überprüfung der Eignung der kognitiven Tests, in unserer Studie ADAScog Testbatterie, zur Beurteilung der Krankheitsprogression

Die Ergebnisse der Untersuchungen könnten die Rolle der Atrophieprogression als einen zuverlässigen in vivo Biomarker für die Progression der Erkrankung bekräftigen und würden die Anwendung der Progression der kortikalen Atrophie zum Zwecke der Diagnostik und Verlaufsbeurteilung rechtfertigen bzw. unterstützen.

Ferner könnten die Therapieeffekte der medikamentösen und nichtmedikamentösen Interventionen, die bisher meist im Rahmen empirisch-klinischer Studien untersucht wurden, anhand der Beurteilung der Atrophieprogression beurteilt werden.

Anhand der Ergebnisse könnte zudem eine Aussage getroffen werden inwieweit sich die ADAScog (Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale), die der Beurteilung der kognitiven Leistung dient, auch als Testskala zur Beurteilung der Krankheitsprogression eignet.

2. Methoden

2.1 Patienten

Insgesamt wurden 12 Patienten untersucht (5 Männer, 7 Frauen). Alle Patienten wurden im Rahmen der Demenzforschungsabteilung und der Tagklinik für Gedächtniserkrankungen der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU München rekrutiert. Alle Patienten und Begleitpersonen, in den meisten Fällen Angehörige der Patienten, unterschrieben nach einer umfassenden Aufklärung eine schriftliche Einwilligungserklärung. Die Durchführung der Verlaufsuntersuchungen wurde im Vorfeld von der lokalen Ethikkommission genehmigt.

Die Patienten wurden anhand eines standardisierten Protokolls untersucht. Dieses Protokoll beinhaltete eine umfassende Befragung des Patienten und der Begleitperson, die Durchführung einer umfassenden psychometrischen Testbatterie (siehe Psychometrie) sowie einer klinischen Einschätzung der Demenzschwere. Ferner wurden die Patienten ausführlich körperlich und neurologisch untersucht. Zudem wurden EKG und EEG-Untersuchungen sowie eine Blutlaboruntersuchung, einschließlich einer Untersuchung des Blutbildes, Lebertransaminasen, Retentionsparameter, Schilddrüsenparameter, Elektrolytenuntersuchung, Lyme- und Luesserologie, Blutzucker und der Blutfette einschließlich Gesamt-, LDL- und HDL-Cholesterin sowie Vitamin B12 und Folsäure durchgeführt. Darüber hinaus wurde bei allen Patienten eine

Kernspintomographie (MRT) durchgeführt sowie eine Lumbalpunktion. Alle Untersuchungen sollten in jährlichen Abständen wiederholt werden. Bei 6 Patienten wurden im Verlauf die Untersuchungen zweimal wiederholt. Die anderen 6 Patienten stellten sich einmalig zu einer Verlaufsuntersuchung vor.

2.1.1 Klinische Charakteristika der untersuchten Patienten

Alle 12 Patienten erfüllten Kriterien einer Demenz vom Alzheimer-Typ (DSMIV und ICD10). Ferner erfüllten sie NINCDS-ADRDA-Kriterien für die Diagnose einer klinisch wahrscheinlichen Alzheimer-Erkrankung. Andere mögliche organische Ursachen der Demenz sowie andere psychiatrische Erkrankung wurden ausgeschlossen. Der Mittelwert für das Alter lag bei 72,3 Jahre mit einer Standardabweichung von 6,7 Jahren.

Der klinische Schweregrad wurde anhand der Clinical Dementia Rating Scale (CDR) bestimmt. Bis auf eine Patientin die einen CDR-Wert von 2 (mittelgradige Demenz) erzielte, lagen die CDR Werte bei der Baselineuntersuchung bei allen Patienten bei 1 (leichtgradige Demenz).

Die pharmakologische Behandlung galt weder als Bedingung noch als Ausschlusskriterium für die Teilnahme an der Verlaufsuntersuchung. 10 von 12 Patienten wurden im Zeitraum zwischen der Erstuntersuchung und der Verlaufsuntersuchung mit einem Cholinesterase-Inhibitor anbehandelt und erhielten im Verlauf eine stabile Dosis der Medikation. Ein Patient wurde im Verlauf überhaupt nicht medikamentös behandelt und ein Patient wurde mit einem Ginko Biloba Präparat behandelt.

2.2 Untersuchungsmethoden

2.2.1 Psychometrie und Beurteilung des Demenzschweregrades

Alle Patienten wurden umfassend psychometrisch untersucht. Einerseits dienten diese Untersuchungen der Diagnosestellung andererseits zur Verlaufsbeurteilung.

2.2.1.1 CERAD

Die CERAD-Testbatterie (Consortium to establish a Registry for Alzheimer's Disease) hat sich inzwischen zu einer Standardtestbatterie zur Erfassung kognitiver Defizite bei Demenzerkrankungen etabliert. Sie beinhaltet 7 Untertests: Wortflüssigkeit, Boston Naming Test, Visuokonstruktionstest, Wortschatztest, Zahlen-Verbindungs-Test, Mini-Mental-Status-Test sowie eine Wortliste-Wiedergabe (Morris et al. 1993).

Mit diesen 7 Tests werden Defizite im Bereich der Orientierung, des Gedächtnisses, der Sprache und der konstruktiven Praxis erfasst. Im Rahmen unserer Untersuchung diente die CERAD-Testbatterie primär als diagnostisches Mittel und nicht zur Verlaufsbeurteilung. Ein Subtest der CERAD Testbatterie, Mini-Mental-Status-Test, deren Einsatz sehr verbreitet ist, gilt als Orientierungstest für die grobe Einschätzung der Kognition (Folstein et al. 1975). Die Mittelwerte für die kognitive Leistung der untersuchten Patienten bei der Baseline-Untersuchung, die anhand eines Mini Mental Status Test

gemessen wurden, lagen bei 22 Punkten (Standardabweichung 3,4). Bei der Verlaufsuntersuchung lag der MMST Mittelwert bei 20,83 (Standardabweichung 4,2). Die Werte zwischen 27 und 30 sprechen gegen eine Demenz, zwischen 18 und 26 für eine leichtgradige, 10-17 für eine mittelgradige und unter 9 Punkten für eine schwergradige Demenz.

2.2.1.2 ADAScog-Test

Die ADAScog (Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale) ist eine Skala, die sich zur Verlaufsbeurteilung dementieller Symptome eignet und sich in den letzten Jahren zum Standard-Messinstrument für die Beurteilung der Kognition im Verlauf einer AD entwickelte. Dabei werden kognitive Leistungen (Orientierung, Gedächtnis, Benennen von Gegenständen, Befolgen von Anweisungen etc.), aber auch das Verhalten während des Interviews und die psychopathologischen Symptome erfasst. Von der Durchführung her lassen sich zwei Teile unterscheiden: Im ersten aktiven Testteil bearbeitet der Proband eine Reihe von Aufgaben direkt (Einprägen und Reproduzieren von Wörtern, Benennen von Gegenständen, Fragen zur Orientierung, Abzeichnen von einfachen geometrischen Formen, Befolgen von Anweisungen etc. .). Im zweiten Teil werden sein Verhalten, die sprachliche Ausdrucksfähigkeit, das Verständnis gesprochener Sprache und Wortfindungsstörungen beurteilt (Mohs et al. 1983, Mohs und Cohen 1988). Obwohl die ADAScog-Batterie inzwischen als Standardmessinstrument zur

Beurteilung der Demenzprogredienz dient, hat sie wie die meisten kognitiven Skalen auch Einschränkungen. Primär wurde die Batterie als Skala zur Verlaufsbeurteilung konzipiert und es wurde versucht möglichst viele kognitive Bereiche abzudecken und in die Endscores einfließen zu lassen. Dementsprechend finden sich interindividuelle Unterschiede z. B. in der Sprache, Orientierung und der sozialen Interaktion bei den Patienten nicht immer in den Endergebnissen wieder. Ferner führen in den bestimmten Bereichen der Skala auch relativ geringe Verschlechterungen zu groben Ausschlägen in den Endergebnissen. Zudem sind Boden- bzw. Deckeneffekte festgestellt worden. So können die Befunde der sehr leicht bzw. sehr schwer erkrankten Patienten nicht gut erfasst werden (Wesnes et al. 2003, Bengtsson et al. 2009, Schneider 2001, Ferris 2003). Trotz ihrer Einschränkungen ist die ADAScog Skala in ihrer Reliabilität insgesamt sehr gut untersucht und auch von den Zulassungsbehörden als geeignetes Instrument für die Beurteilung der Medikationseffekte anerkannt (EMA 2007).

Bei der statistischen Auswertung korrelierten wir zunächst die ADAScog Gesamtwerte. Bei der zweiten Korrelation wurden die Werte aus dem Bereich der Sprache nicht mitberücksichtigt (siehe statistische Auswertung).

2.2.1.3 CDR-Skala

Die Beurteilung der klinischen Ausprägung der Erkrankung erfolgte anhand der CDR-Skala. CDR (Clinical Dementia Rating) ist eine numerische Skala zur

Beurteilung der Schwere der dementiellen Symptomatik (Morris 1993, Oremus et al. 2000). In dieser Skala werden die Kategorien Gedächtnis, Orientierung, Urteilsvermögen und Problemlösen beurteilt, ebenso das soziale Leben in einer Gemeinschaft, im eigenen Haushalt, das Ausleben von Freizeitaktivitäten sowie das Ausführen der eigenen Körperpflege. Mit Hilfe eines komplexen Algorithmus werden die Gesamtwerte ermittelt. Wert 1,0 spricht für eine leichte, 2,0 eine mittelgradige und 3,0 für eine schwere Demenz. Wert 0,5 spricht für das Vorliegen einer leichten kognitiven Störung.

Tabelle 2: Kognitive und demographische Charakteristika im Überblick

	Befunde bei Baseline	1-Jahr-Follow-Up	Veränderung
ADAScog	18,42 (SD 7,22)	22,83 (SD 10,72)	+4,41
ADAScog NV*	17,42 (SD 7,03)	20,83 (SD 6,9)	+ 3,41
MMST	22 (SD 3,44)	20,83 (SD 4,22))	- 1,17
Alter	72,3 (SD 6,7)		
Erkrankungsdauer	2,67 (SD 1,03)		

* ADAScog NV (non verbal): Ergebnisse ohne Werte für sprachliche Ausdrucksfähigkeit, Verständnis gesprochener Sprache sowie Wortfindungsstörungen. SD: Standardabweichung

2.2.2 Magnetresonanztomographie (MRT)

2.2.2.1 Methodische Grundlagen

Die Grundlagen der magnetischen Kernspinnresonanz wurden bereits im Jahre 1946 von Purcell und Bloch beschrieben. Die MRT wurde bereits 1973 als bildgebendes Verfahren vor allem von Paul C. Lauterbur mit wesentlichen Beiträgen von Sir Peter Mansfield, entwickelt. Sie erhielten dafür 2003 gemeinsam den Nobelpreis für Physiologie bzw. Medizin.

Im Jahr 1980 wurden erstmalig Bilder des menschlichen Körpers mit dieser Technik angefertigt. Während die Aufnahmen einzelner Schichten damals mehrere Minuten verlangten, werden heutzutage mit neueren Verfahren einzelne Sequenzen innerhalb weniger Millisekunden angefertigt.

Die Kerne der Wasserstoffatome bestehen aus einem positiv geladenen Proton. Protonen besitzen einen eigenen Drehimpuls, wodurch die Atomkerne magnetische Eigenschaften erhalten, die eine Voraussetzung für die MRT darstellen. Das Magnetfeld des positiv geladenen Wasserstoffprotons wird als magnetisches Dipolmoment bezeichnet. In einem starken äußeren Magnetfeld verursacht durch Kernspintomographen, in der Regel Stärke 0,3 bis 3 Tesla, richten sich die magnetischen Dipolmomente entlang der Feldrichtung aus. Dabei ergibt sich aus der Summe der ausgerichteten Dipolmomente ein Magnetisierungsvektor (M-Vektor). Durch Einwirken eines hochfrequenten (15-80 MHz) Radioimpulses wird der M-Vektor aus seiner parallelen Richtung um 90° gekippt. Nach dem die Wirkung des Radioimpulses beendet ist, kehrt der M-Vektor in seine Ausgangsposition (Relaxation) zurück. Die dadurch entstehende Spannung kann in einer Spule

des MR-Tomographen gemessen werden. Der zeitliche Verlauf wird dabei von zwei Zeitkonstanten bestimmt.

Die T1 (Spin-Gitter) Relaxationszeit ist die Zeitkonstante, die den Zeitraum beschreibt, in dem der M-Vektor zu seinen Ursprungswert in der Z-Ebene zurückkehrt. Es kommt dabei zu einer Wechselwirkung mit den umgebenden Atomen, die am "vibrierenden" Gitter hängen (die Energie kommt vom Gitter über die Atome zu den Kernen) d.h. die Magnetisierungsvektoren richten sich wieder entlang des statischen Feldes aus. Diese Ausrichtung erfolgt nach folgender Gleichung: $M_z = M_0(1 - e^{-t/T_1})$.

M_z ist dabei die M-Vektor Komponente in der Z-Richtung und M_0 Komponente in Z-Richtung vor der Einwirkung des Radioimpulses. Die T1 Zeit ist gewebsspezifisch und deutlich länger als die T2 (Spin-Spin) Relaxationszeit, die für die Dephasierung der Einzelkomponenten des M-Vektors benötigt wird, die durch die Wechselwirkung benachbarter Atome verursacht wird. Nach Ablauf der T2 Zeitkonstante sind mindestens 63 % des ursprünglichen Signals zerfallen. Die T2 Zeit hängt ebenso von der chemischen Bindung der Wasserstoffatome im Gewebe ab und ist dementsprechend ebenso gewebsspezifisch. So können die Aufnahmesequenzen T1- oder T2-gewichtet sein. Die Anwendung von unterschiedlichen Sequenzen (T1 oder T2) ermöglicht uns die Unterschiede zwischen verschiedenen Gewebsarten auszumachen. Somit lassen sich unterschiedliche Hirnstrukturen bzw. pathologische und raumfordernde Prozesse abbilden. Die Abbildungseigenschaften der MRT ermöglichen die Darstellung der

Hirnstrukturen in einer zuvor nicht erreichbaren Auflösung. Mit Hilfe schneller Sequenzen ist es zudem möglich dreidimensionale Datensätze zu erstellen.

Die bisherigen Daten sprechen dafür, dass die MRT Technologie eine für den Patienten harmlose Untersuchung ist und dass die Patienten weder kurz- noch langfristig einen Schaden davontragen (Budinger 1992). Es muss jedoch beachtet werden, dass die Patienten mit implantierten Herzschrittmachern (bis auf wenige Ausnahmen), z. n. aktuellen Operationen mit magnetischen Metallimplantaten sowie Patienten mit metallischen Clips nicht mittels MRT untersucht werden dürfen (Hayes et al. 1987).

2.2.2.2 MRT-Untersuchungen

Alle unsere Patienten wurden am 1,5 Tesla Siemens Magnetom Vision MRT-Scanner anhand eines speziellen MRT-Protokolls untersucht. Alle Patienten erhielten eine T1-gewichtete sagittal orientierte sogenannte Magnetisation Prepared Rapidly Acquired Gradient Echo (MPRAGE) 3D-Sequenz (TR/TE 11,6/4,9 ms, Schichtdicke 1,25 mm FOV 280x280 Flip-Winkel 12°), eine axiale-Fluid-Attenuated-Inversion-Recovery (FLAIR) Sequenz (TR/TE 9000/110 ms, Schichtdicke 6 mm, FOV 250x250, Flip-Winkel 180°) sowie eine axiale T2 gewichtete Sequenz (TR/TE 3597/96 ms, Schichtdicke 6 mm, FOV 250x250, Flip-Winkel 180°).

2.3 Datenauswertung

2.3.1 Voxelbasierte Morphometrie (VBM)

Gute Auflösungsmöglichkeiten moderner MRT-Technologie (unter 1mm^3) ermöglichen uns, die verschiedenen Hirnstrukturen zu beurteilen. Hinsichtlich der Auswertung besteht die Möglichkeit bestimmte Strukturen manuell zu markieren um beispielsweise deren Volumina zu beurteilen bzw. sie statistisch zu korrelieren. Hierbei ist es jedoch aufgrund der interindividuellen Variabilität der einzelnen Gehirne nicht möglich eine Gruppenanalyse durchzuführen. Um diese Nachteile zu beheben werden neue computergestützte Auswertungsmöglichkeiten verwendet. Einige davon, wie die deformationsbasierte Morphometrie (DBM) oder die Tensor-basierte Morphometrie (TBM), dienen primär der Beurteilung der Formen einzelner Strukturen sowie der Lokalisation der Veränderungen einzelner Strukturen. Hierbei steckt die gewonnene Information im Deformationsfeld selbst. Andere Verfahren dagegen wie die voxelbasierte Morphometrie (VBM) dienen der Beurteilung der Zusammensetzung (Signaldichte) der einzelnen Hirnstrukturen bzw. des gesamten Gehirns. Dabei ist festzuhalten, dass die VBM die globalen Unterschiede ausgleicht um die lokalen Effekte vergleichen zu können. Die Information über die Signaldichte einzelner Voxel liefert die Information über die Hirngewebskonzentration. Die Auswertung erfolgt Voxel per Voxel und bedarf keiner a priori Festlegung des zu untersuchenden Hirnareals. Somit ist das Verfahren insgesamt weniger zeit- und personalintensiv und ermöglicht eine Beurteilung und einen Vergleich auch innerhalb großer

Patientengruppen sowie Korrelationen mit zahlreichen weiteren Parametern (Diagnosen, Alter, Psychometriebefunde, Stadium der Erkrankung, Therapieoptionen etc.). In unserem Fall korrelierten wir die Änderungen bzw. Abnahme der Signalintensität der grauen Masse mit den Ergebnissen der Psychometrieskalen im Verlauf. Als Ergebnis entstehen dreidimensionale Hirnmappen mit sichtbaren atrophierten Arealen.

2.3.2 Manuelle und automatisierte Prozessierung

Die Anwendung einer komplexen Prozessierung ermöglicht uns die Effekte, die durch die interindividuellen Unterschiede entstehen, zu minimieren. Die Prozessierung, die teils manuell und teils automatisch abläuft, umfasst mehrere Schritte und erfolgte in unserem Fall mit Hilfe der MATLAB 6.5 Software (MathWorks, USA) sowie dem SPM5 (Statistical Parametric Mapping) vom Wellcome Department of Imaging Neuroscience in London. In unserer Arbeit folgten wir hierbei einem standardisiertem publizierten Protokoll (Good et al. 2001).

Die manuelle Präprozessierung umfasste die dreidimensionale Reorientierung der Scans im Raum. Dabei wird der Ursprungspunkt für nachfolgende Schritte auf die anteriore Kommissur gelegt. Die horizontale Achse verläuft somit zwischen der anterioren und posterioren Kommissur. Folglich ergibt sich daraus eine manuelle Transformation in Form einer Matrix mit 6 Parametern.

Im Anschluss an die manuelle Präprozessierung erfolgt die Kreation eines Templates (Standardgehirns) aus allen 24 MRT Aufnahmen (Zeitpunkt 0 und 1). Alle MRT-Scans wurden dafür auf ein bereits vorliegendes Standardhirnscan des Montreal Neurological Institute (MNI), der aus den Scans von 152 gesunden Probanden kreiert wurde, transformiert und anschließend mit einem 12 mm FWHM (Full-Width-at-Half-Maximum) isotropen Gauss-Kernel gemittelt (Ashburner and Friston 2000, Ashburner 1997). Als Ergebnis entstand ein gruppenspezifisches Standardgehirn in der T1-Wichtung. Als nächstes wurden alle 24 Scans auf dieses Standardgehirn normalisiert sowie in einem weiteren automatisierten Schritt in verschiedene Hirnsubstrate segmentiert. Vor der Segmentierung wurden die Hirnsegmente mittels eines automatischen Programms Brain Extraction Tool (BET) (Smith 2002) von der Schädeldecke gesondert. Als Ergebnisse der Segmentierung entstanden die Karten der Liquorräume, der grauen und der weißen Substanz. Die Segmentierung erfolgte auf der Basis der Schwellenwert-basierten Verfahren mit Hilfe der Vorinformation über die Verteilung einzelner Substrate (graue und weiße Masse sowie Liquorraum). Mit Hilfe dieser a priori Information können die Voxel einzelnen Substraten zugeordnet werden (Ashburner und Friston 2000).

Die so kreierten 24 Karten der einzelnen Hirnsubstrate wurden zunächst mit einem 8 mm FWHM Gauss-Kernel gefiltert und in der Gruppe gemittelt um gruppenspezifische Karten der einzelnen Hirnsubstrate zu gewinnen. Die gruppenspezifische Karte der grauen Substanz wurde anschließend 12 mm FWHM Gauss-Kernel gefiltert und über die Gruppe gemittelt.

Als Ergebnisse der bisherigen Präprozessierung entstehen gruppenspezifische T1-gewichtete Standardkarten bzw. Templates des Gesamtgehirns und der grauen Substanz, die für die weiteren Schritte im Rahmen der sogenannten optimierten VBM notwendig sind.

Diese Schritte, die im veröffentlichten Protokoll bereits näher beschrieben wurden beinhalten Folgendes (Good et al. 2000 und Teipel et al. 2004):

Die nativen MRT-Scans unserer Probanden wurden zunächst auf der Basis des gruppenspezifischen Gesamthirn-Templates und der a priori Bilder der einzelnen Substrate segmentiert. Hierfür erfolgte zuerst die affine Transformation sowie die Rückprojektion in den Nativraum. Nach der Extraktion des Gehirns entstehen die einzelnen Karten der grauen Substanz im Nativraum, die dann auf die gruppenspezifische Standardkarte der grauen Substanz normalisiert werden (Ashburner und Friston 2000, Ashburner et al. 1997). Die dabei gewonnenen Normalisierungsparameter der einzelnen grauen Substanzen werden dann auf die ursprünglichen MRT-Scans angewendet um eine optimale Normalisierung der grauen Substanz zu erzielen.

Das Resultat, das normalisierte T1-Bild wird dann erneut extrahiert und segmentiert. Diesmal werden jedoch die gruppenspezifischen a priori Bilder hierfür benutzt. Das Ergebnis sind die normalisierten Bilder der grauen Substanz, die man analysieren kann um die Unterschiede in der Konzentration der grauen Substanz zu bestimmen. Wenn man jedoch die normalisierten Bilder der grauen Substanz mit Hilfe der Jakobianschen Determinanten, die aus dem nicht-linearen Deformationsfeld hervorgehen, abschließend moduliert, korrigiert man die Volumeneffekte, die während der nicht linearen

Transformation entstanden sind und kann dann, nach einer abschließenden Filterung, die regionalen Unterschiede im absoluten Volumen der grauen Substanz analysieren (Smoothing). Bei diesem Schritt muss beachtet werden, dass die unterschiedlichen Hirnareale abhängig von ihrer Homogenität und ihrer Größe unterschiedlich korrigiert bzw. gesmoothet werden bzw. die Clustergrößen, abhängig vom Hirnareal, Unterschiede aufweisen und somit bei der statistischen Auswertung bestimmte Hirnareale über- bzw. unterpräsentiert sind (vgl. Kapitel statistische Analyse).

2.4 Statistische Analyse

Die statistische Analyse erfolgte mit Hilfe der SPM5 Software. Als statistisches Modell entschlossen wir uns für einen Paired-T-Test. Als Paare wurden die Scan-Paare zum Zeitpunkt Baseline und Folowup genommen.

Bei der Korrelation wurden die Untersuchungszeitpunkte sowie die kognitiven Werte als Co-Varianten bzw. Co-Faktoren genommen.

Mittels einer SPM5-Komponente, dem Kontrastmenager, wurden die entsprechenden Kontraste eingegeben. Als Ergebnisse entstehen die Gehirnmappen, mit Hirnarealen bzw. Hirncluster der grauen Masse, die die a priori festgelegte statistische Signifikanz erreichen.

Wie bereits erwähnt werden bei der abschließenden Korrektur (Smoothen) unterschiedlichen Hirnareale abhängig von ihrer Homogenität und ihrer Größe unterschiedlich korrigiert bzw. gesmoothet, wodurch bestimmte

Hirnareale über- bzw. unterpräsentiert sind. Um diesen Effekt zu beheben verwendeten wir eine Software der VBM Toolbox, die Non-Stationary Cluster Extent Correction (VBM5-Toolbox, Christian Gaser, ursprünglich entwickelt von Hayasaka) wodurch die Unterschiede bei der Korrektur und Filterung ausgeglichen werden. Bei der statistischen Auswertung wird zunächst der a priori festgelegte P-Wert angegeben, dieser wird in der Regel etwas gröber angegeben um möglichst alle signifikanten Areale zu erreichen. Anschließend wird der Extent-P-Wert angegeben, wodurch die überpräsentierten Areale herausgefiltert und die unterpräsentierten Areale hervorgehoben werden (Hayasaka et al. 2004).

2.5 Lokalisation der Effekte der Analysen

Die genaue Lokalisation der Cluster wird mittels Tailarach- und Tornoux-Koordinaten angegeben (Tailarach und Tornoux 1988). Die x-Koordinate gibt den Abstand von medial nach lateral relativ zu der Mittellinie wieder; die y-Koordinate gibt den Abstand von anterior nach posterior relativ zur anterioren Kommissur wieder; die z-Koordinate beschreibt den Abstand von superior nach inferior relativ zur Verbindungslinie zwischen anteriorer und posteriorer Kommissur. Die Zuordnung der Cluster zu den anatomischen Lokalisationen kann entweder mit Hilfe vollautomatisierter Verfahren oder durch die Eingabe der Koordinaten in Rahmen einer Software erfolgen. Diese ordnet dann jede einzelne Koordinate dem am wahrscheinlichsten anatomischen

Hirnareal zuordnet. Wir benutzten dabei sowohl die vollautomatische Zuordnung mittels der AAL-Software (Anatomical Automatic Labeling) (Tzourio-Mazoyer et al. 2002) als auch die Zuordnung für jeden einzelnen Koordinaten-Wert mittels der Software Talairach-Deamon vom Research Imaging Center of the University of Texas Health Science Center San Antonio (Lancaster et al. 2000, Lancaster et al. 1997).

3. Ergebnisse

3.1 Abnahme der Konzentration der grauen Masse im zeitlichen Verlauf

Hierbei handelt es sich um die Unterschiede zwischen der Baseline-Untersuchung und Folow-Up-Untersuchung ohne Berücksichtigung der Kognition. Die statistische Auswertung erfolgte in Form eines Paired-T-Tests. Hierbei wurden die kognitiven Werte nicht berücksichtigt. Der P-Wert sowie der Extent-P-Wert wurden beide mit 0.01 angegeben. Nur die Cluster aus mindestens 50 Voxel wurden berücksichtigt. Als Ergebnis entstand die Hirnmappe mit den Hirnarealen, die eine statistisch signifikante Abnahme der Konzentration der grauen Masse aufweisen. Die fettgedruckten Koordinaten stehen für den Cluster mit dem höchsten T-Wert innerhalb der Cluster.

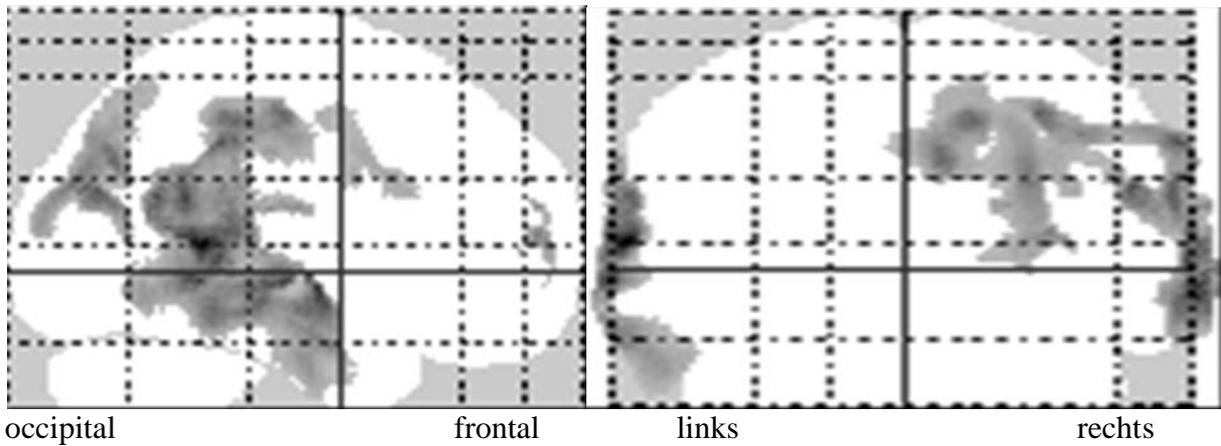
Die statistische Signifikanz konnte in den Gyrus temporalis superior und Gyrus temporalis medius links sowie Gyrus temporalis medius, Gyrus supramarginalis, Gyrus occipitalis superior, Precuneus und Gyrus frontalis medius rechts erreicht werden (siehe Abbildung und Tabelle).

Tabelle 3: Voxelbasierte Korrelation der Atrophiezunahme

Region	Seite	Brodmann-Areal	X	Y	Z	T
Gyrus temporalis superior	L	22	-64	-42	9	9,88
Gyrus temporalis medius	L	21	-68	-18	-3	8,60
Gyrus temporalis medius	L	21	-67	-42	-2	7,86
Gyrus temporalis medius	R	21	69	-5	-8	8,00
Gyrus supramarginalis	R	40	62	-47	24	7,21
Gyrus temporalis medius	R	22	66	-38	3	7,10
Gyrus temporalis medius	R	39	54	-76	27	6,90
Gyrus temporalis medius	R	39	55	-69	22	5,61
Gyrus temporalis medius	R	19	62	-64	17	4,12
Precuneus	R	7	10	-68	35	5,75
Gyrus occipitalis superior	R	19	30	-79	28	5,39
Precuneus	R	19	28	-75	37	4,50
Gyrus frontalis medius	R	10	36	58	11	5,60
Gyrus frontalis medius	R	10	28	62	10	4,36
Gyrus frontalis medius	R	10	24	59	21	4,23

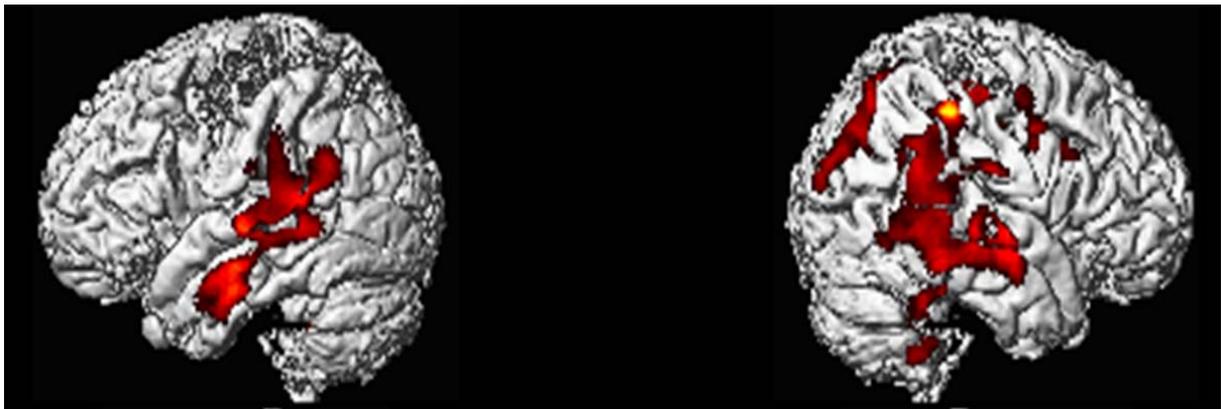
Die Koordinaten sowie die zugehörigen Hirnareale (X = medial nach lateral; Y = anterior nach posterior; Z = superior nach inferior). Die Fettgedrückten Koordinaten stehen für den Cluster mit dem höchsten T-Wert innerhalb der Cluster

Abbildung 6: Zunahme der kortikalen Atrophie bei AD Patienten im 1-Jahres-Verlauf



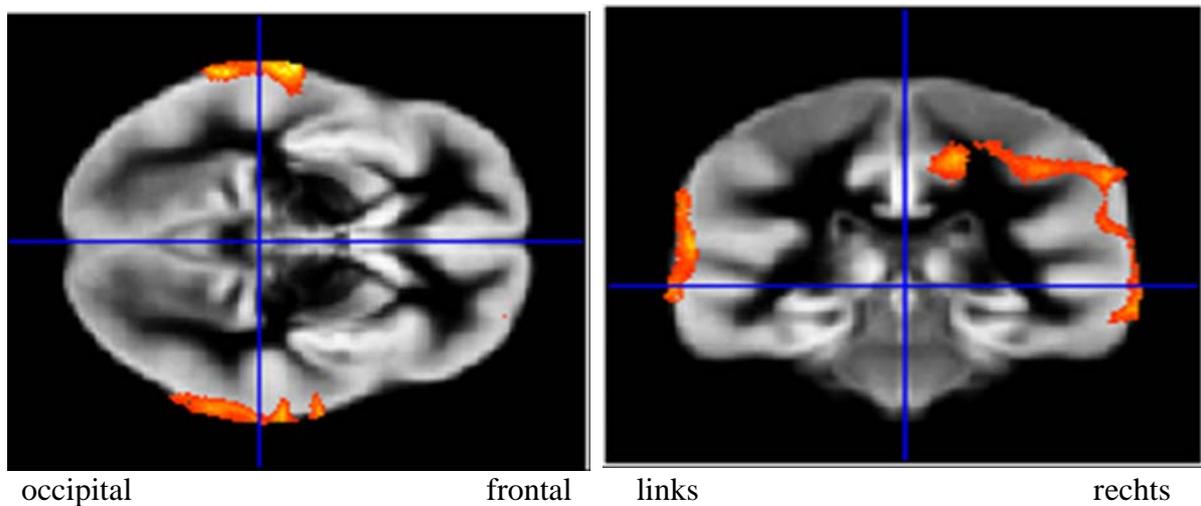
Die dunkelmarkierten Areale zeigen Bereiche, in denen es im zeitlichen Verlauf zu einer statistisch signifikanten Zunahme der Hirnatrophie bzw. Abnahme der Signalintensität gekommen ist. Clusterausdehnung bei mehr als 50 zusammenhängenden Voxel

Abbildung 7: Zunahme der kortikalen Atrophie im 1-Jahres-Verlauf, farbkodierte Projektion auf die Kortexoberfläche



Die farblich markierten Areale zeigen die Bereiche mit der signifikanten Zunahme der Hirnatrophie im Vergleich zwischen der Baseline- und 1-Jahr – Follow Up-Untersuchung

Abbildung 8: Zunahme der Hirnatrophie im 1-Jahres-Verlauf farblich dargestellt



Transversal- und Frontalschnitt der Atrophie-Areale. Die farblich markierten Bereiche zeigen die Atrophiezunahme im 1-Jahres-Verlauf.

3.2 Korrelation der Abnahme der grauen Masse mit der Abnahme der kognitiven Fähigkeiten gemessen mittels ADAScog Skala über den Zeitraum von einem Jahr

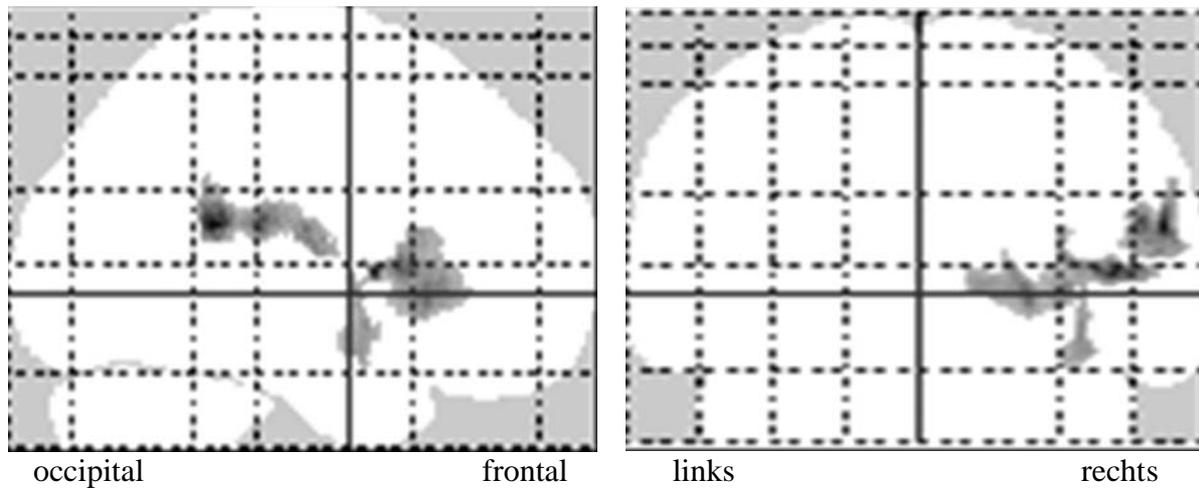
Neben dem Zeitfaktor wurde hierbei die Abnahme der Konzentration der grauen Hirnmasse mit der Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit, gemessen mittels ADAScog korreliert. Sowohl der P-Wert als auch der Extent - P-Wert wurden a priori mit 0.01 festgelegt. Die statistische Auswertung erfolgte in Form eines Paired-T-Tests. Nur die Cluster aus mindestens 50 Voxel wurden berücksichtigt. Als Ergebnis entstand die Hirnmappe mit den Hirnarealen, die eine statistisch signifikante Abnahme der Konzentration der grauen Masse aufweisen.

Tabelle 4: Ergebnisse der voxelbasierten Korrelation der Zunahme der Hirnatrophie mit der Abnahme der kognitiven Leistung gemessen mit ADAScog im 1-Jahres-Verlauf

Region	Seite	Brodmann-Areal	Koordinaten			
			X	Y	Z	T
Gyrus temporalis superior	R	13	58	-39	20	8,32
Gyrus postcentralis	R	40	52	-26	21	6,01
Gyrus postcentralis	R	43	52	-13	18	5,28
Insula	R	13	47	7	6	7,46
Gyrus präcentralis	R	44	44	15	8	5,99
Clastrum	R		26	22	-1	5,31

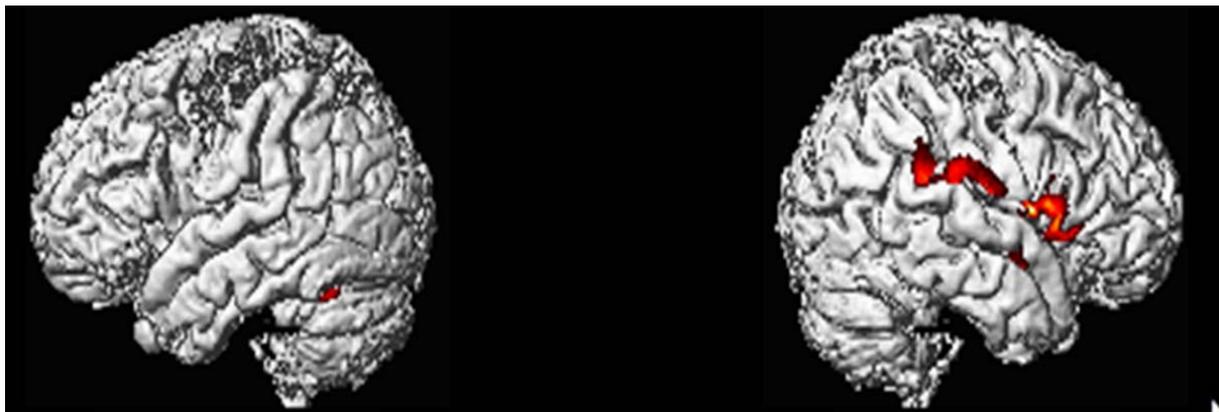
Die Koordinaten sowie die zugehörigen Hirnareale (X = medial nach lateral; Y = anterior nach posterior; Z = superior nach inferior). Die fettgedruckten Koordinaten stehen für den Cluster mit dem höchsten T-Wert innerhalb der Cluster.

Abbildung 9: Korrelation der Atrophieprogression mit der Zunahme der kognitiven Beeinträchtigung im ADAScog im 1-Jahres-Verlauf



Sagital- und Frontalausschnitt. Die Zunahme der Atrophie in den dunkel markierten Arealen korrelierte mit der Abnahme der kognitiven Leistung. Clusterausdehnung mindestens 50 zusammenhängende Voxel

Abbildung 10: Korrelation der Atrophieprogression mit der Zunahme der kognitiven Beeinträchtigung, farbkodierte Darstellung



Die farblich markierten Areale zeigen die Bereiche in denen die Zunahme der Atrophie im Jahresverlauf mit der Zunahme kognitiver Beeinträchtigung korrelierte

3.3 Korrelation der Abnahme der grauen Masse mit der Abnahme der nicht sprachassoziierten kognitiven Fähigkeiten gemessen mittels ADAScog Skala über den Zeitraum von einem Jahr.

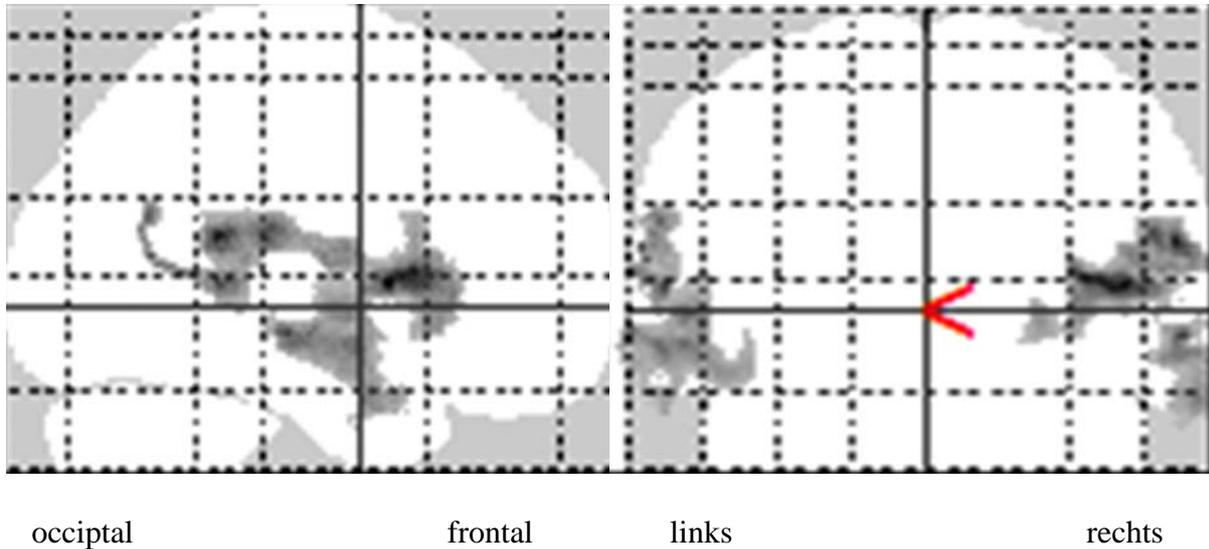
Wie bereits in der Beschreibung der Methoden erwähnt, haben wir die Werte für die sprachliche Ausdrucksfähigkeit, Verständnis gesprochener Sprache sowie Wortfindungsstörungen bei der Auswertung nicht berücksichtigt. Die statistische Auswertung erfolgte in Form eines Paired-T-Tests. P-Wert wurde mit 0.01 angegeben. Der Extent-P-Wert wurde ebenso mit 0.01 angegeben. Nur die Cluster aus mindestens 50 Voxel wurden berücksichtigt.

Tabelle 5: Ergebnisse der voxelbasierten Korrelation der Zunahme der Hirnatrophie mit der Abnahme der kognitiven Leistung in den sprachunabhängigen Subskalen der ADAScog Skala im 1-Jahres-Verlauf

Region	Seite	Brodmann-Areal	Koordinaten				T
			X	Y	Z		
Gyrus frontalis präcentralis	R	44	44	8	7	9,20	
Insula	R	13	38	13	9	8,54	
Gyrus temporalis superior	R	13	58	-39	20	8,30	
Gyrus temporalis medius	R	21	59	-20	-6	7,34	
Gyrus temporalis medius	R	21	66	0	-11	5,14	
Gyrus temporalis medius	R	21	66	2	-22	5,12	
Gyrus temporalis medius	L	22	-60	-40	7	7,23	
Gyrus temporalis superior	L	22	-64	-59	14	7,01	
Gyrus temporalis superior	L	22	-67	-50	10	5,90	
Gyrus temporalis medius	L	21	-69	-15	-6	5,88	
Gyrus temporalis medius	L	21	-61	-3	-10	5,65	
Gyrus temporalis medius	L	21	-56	-19	-9	5,62	

Die Koordinaten sowie die zugehörigen Hirnareale (X = medial nach lateral; Y = anterior nach posterior; Z = superior nach inferior). Die fettgedruckten Koordinaten stehen für den Cluster mit dem höchsten T-Wert innerhalb der Cluster

Abbildung 11: Korrelation der Atrophieprogression mit der Zunahme der kognitiven Beeinträchtigung in den sprachunabhängigen ADAScog Subskalen im 1-Jahres-Verlauf



Sagital- und Frontalausschnitt. Die Zunahme der Atrophie in den dunkel markierten Arealen korrelierte mit der Abnahme der sprachunabhängigen kognitiven Leistung. Clusterausdehnung mindestens 50 zusammenhängende Voxel

Abbildung 12: Korrelation der Atrophieprogression mit der Zunahme der kognitiven Beeinträchtigung in den sprachunabhängigen ADAScog Subskalen



Die farblich markierten Areale zeigen die Bereiche in den die Zunahme der Atrophie im 1-Jahres-Verlauf mit der Zunahme der non-verbale kognitiven Beeinträchtigung korrelierte

3.4 Korrelation der Abnahme der grauen Masse mit der Abnahme der sprachassoziierten kognitiven Fähigkeiten gemessen mittels ADAScog Skala über den Zeitraum von einem Jahr

Analog zu den sprachunabhängigen ADAScog Subskalen korrelierten wir auch die sprachassoziierten Subskalen (sprachliche Ausdrucksfähigkeit, Verständnis gesprochener Sprache sowie Wortfindungsstörungen) mit der Zunahme der Hirnatrophie. Die statistische Auswertung erfolgte in Form eines Paired-T-Tests. P-Wert wurde mit 0.01 angegeben. Der Extent-p-Wert wurde ebenso mit 0.01 angegeben. Nur die Cluster aus mindestens 50 Voxel wurden berücksichtigt.

Wir konnten in der Untersuchung keine statistisch signifikante Korrelation feststellen.

4. Diskussion

In unserer Studie wurde die Zunahme der Atrophie bei Alzheimer-Patienten untersucht und überprüft ob die Abnahme der Hirnmasse mit dem Abbau der kognitiven Fähigkeiten korreliert. Es liegen bereits zahlreiche Untersuchungen vor, die sich mit der Abnahme der Hirnmasse bei Alzheimer-Patienten beschäftigen. Ferner bestehen Korrelationen der Hirnatrophie mit dem klinischen Stadium der Erkrankung und der kognitiven Leistungsfähigkeit der

Patienten. Unsere Studie ist jedoch eine der wenigen longitudinalen Untersuchungen, die bei einer Patientenpopulation über mehrere Zeitpunkte sowohl die psychometrischen Untersuchungen als auch die MRT-Aufnahmen vergleicht und korreliert. Sinn und Notwendigkeit longitudinaler Untersuchungen ist seit einigen Jahren erkannt worden, es liegen jedoch bisher nur wenige longitudinale Untersuchungen vor, da die Durchführung solcher Untersuchungen einigen Hürden ausgesetzt ist. Einerseits ist es schwierig demente Patienten für die Wiederholungsuntersuchungen zu motivieren. Zudem ist es bei der fortgeschrittenen Demenz für die Patienten nicht immer möglich über 30 Minuten im MRT-Gerät ruhig zu liegen, was bei der diagnostischen Untersuchung zwar nicht so bedeutend ist, für eine longitudinale Untersuchung können die Artefakte aber durchaus die Reliabilität der Messung negativ beeinflussen. Ebenso ist es für die fortgeschrittenen dementen Patienten nicht einfach eine komplexe psychometrische Batterie wiederholt zu absolvieren.

Bezüglich der technischen Voraussetzung ist zu erwähnen, dass es von größter Bedeutung ist, dass die MRT-Untersuchungen an den identischen Geräten und unter identischen Parametern durchgeführt werden. Das sind nur einige Faktoren, die die geringe Anzahl der longitudinalen Untersuchungen erklären könnten.

Die Ergebnisse der longitudinalen Untersuchungen sind allerdings von großer Bedeutung. Sie könnten uns helfen ein Stadienmodell zu entwickeln, dass sich an den MRT in-Vivo Befunden orientiert. Tatsache ist, dass sich die aktuellen Stadienaufteilungen nach Braak und Braak an der Verteilung der

neurofibrilären Bündel (NFB) im Gehirn orientiert. Diese Aussage findet ihre Berechtigung in der Korrelation bestimmter NFB-Verteilungsmuster mit dem Stadium der Erkrankung. Durch neuere Untersuchungen wird die Rolle der NFB-Verteilung jedoch etwas relativiert. Inzwischen weiß man, dass der Untergang der Nervenzellen bzw. die Abnahme der Nervenzellmasse viel besser mit dem Fortschreiten der Erkrankung korreliert. Die NFB sind beispielsweise auch bei älteren gesunden Menschen zu finden, während der Abbau der Nervenzellen in der Regel eine klinische Symptomatik zur Folge hat. Dies konnte vor allem in Untersuchungen des Hippocampus und der entorhinalen Regionen bei Patienten vor allem in sehr frühen Stadien der Erkrankung gut nachgewiesen werden (Von Gunten et al. 2006, Price et al. 2001). Zusammengefasst korreliert der Nervenzelluntergang am ehesten mit dem kognitiven Status und Stadium der Erkrankung, was dafür spricht, dass der Verlust der Nervenzellen und Synapsen entscheidend für die Pathogenese ist. Die Verteilung der NFB dagegen korreliert zwar teilweise mit dem Nervenzelluntergang ist jedoch am Zelluntergang nicht ursächlich beteiligt (Gomez-Isla et al. 1997). Somit ist die Verteilung der NFB viel mehr ein Behelfssurrogatmarker während der Nervenzelluntergang einen optimalen Marker darstellt, auch weil die Gewinnung der Atrophiebefunde In-vivo mittels MRT erfolgen kann. Somit eignet sich die Atrophiebestimmung mittels MRT optimal für den Einsatz in der Diagnosestellung, der Untersuchung des Fortschreitens der Demenz oder zur Untersuchung der Medikationseffekte der potentiell erkrankungsmodulierenden Therapien. Bevor dieser Einsatz jedoch auf breiter Ebene möglich ist, muss ein Stadienmodell der Erkrankung

entwickelt werden, das sich hauptsächlich an dem Nervenzelluntergang orientiert und weitere Befunde wie die NFB-Verteilungsmuster mitberücksichtigt.

Der Einsatz von longitudinalen Untersuchungen würde die Bedeutung der MRT-Untersuchungen deutlich erweitern, weil diese stadiumunabhängig zu erheben und auszuwerten sind und zudem die interindividuellen Unterschiede im Atrophieverlauf erfassen. Künftig wäre es somit möglich sowohl bei den Risikogruppen wie z. B. Patienten mit einer leichten kognitiven Störung mit Hilfe longitudinaler Untersuchungen in festgelegten Zeiträumen die Zunahme der Atrophie und die Lokalisation dieser Zunahme zu bestimmen und somit eine Aussage über das Fortschreiten der Erkrankung zu treffen. Zudem wäre es möglich für einzelne Subtypen der leichten kognitiven Störung den Verlauf der Atrophie nicht nur in seiner Intensität sondern auch in der anatomischen Verteilung zu beurteilen. Dementsprechend frühzeitig könnte man die medikamentösen oder nichtmedikamentösen Therapieoptionen einsetzen. Ferner wäre man in der Lage die Effekte der Medikamente mit Hilfe der Atrophiezunahmebestimmung zu untersuchen und diese bei Bedarf mit Placeboeffekten zu vergleichen.

4.1 Nachweis und Muster der Atrophieprogredienz

In der ersten Untersuchung, untersuchten wir den Verlauf der Neurodegeneration im Kollektiv von 12 Patienten, die an einer Alzheimer-

Demenz erkrankt sind. Die erste Untersuchung wurde im klinischen Stadium der leichtgradigen Demenz durchgeführt. Die Folgeuntersuchung erfolgte ein Jahr später. Wir verglichen die Konzentration der grauen Masse und bestimmten die Abnahme der Konzentration, das heißt wir bestimmten die Signalintensität der einzelnen Voxel und zogen daraus Rückschlüsse auf die Konzentration bzw. Zelldichte.

Es war erkennbar, dass es nach einem Jahr zu einer deutlichen Abnahme der Zelldichte gekommen war und zwar im Gyrus temporalis superior und Gyrus temporalis medialis links sowie Gyrus temporalis medialis, Gyrus supramarginalis, Precuneus, Gyrus occipitalis superior und im Gyrus frontalis medialis rechts.

Die Ergebnisse der Untersuchungen stimmten weitgehend mit den bisherigen wissenschaftlichen Befunden überein. So fanden sich sowohl in den bisherigen histopathologischen als auch in den histochemischen Untersuchungen ähnliche Verteilung der NFB bzw. deren Marker (Delacourte et al.1999, Braak und Braak 1990, Braak et al. 1999). Es konnte festgestellt werden, dass im Laufe der Erkrankung die Marker für die NFB und Amyloidplaques (Tau-Filamente und Beta-Amyloid) nach einem bestimmten Muster verteilt sind. Nach der transentorhinalen, entorhinalen und hippocampalen Phase wird der Temporallappen infiltriert. Im Anschluss erfolgt die Ausbreitung auf die parietalen, motorischen Areale sowie occipitalen Areale. In den bildgebenden Untersuchungen konnte die gleiche Entwicklung der Atrophie mehrmals bestätigt werden. Rusinek et al. fanden unter anderem heraus, dass die Zunahme der Atrophie im medio-temporal Lappen für das Fortschreiten

der Erkrankung spricht. Es konnte ferner bestätigt werden, dass die Ausprägung der temporalen Atrophie mit der Dauer der Erkrankung korreliert (Rusinek et al. 2004). Auch die longitudinalen Befunde vom Chételat konnten bestätigen, dass das Hinzukommen der temporalen Atrophie zu der Atrophie der entorhinalen Bereiche ein Zeichen der Progression darstellt (Chételat et al. 2005).

Zusammengefasst bestätigen unsere Befunde die bisherigen Ergebnisse und bekräftigen erneut Sinn und Möglichkeit der Entwicklung eines Stadienmodells, dass sich primär an der Hirnatrophie orientiert.

4.2 Korrelation der Atrophieprogression mit dem Ausmaß der kognitiven Verschlechterung

In dieser Untersuchung suchten wir in unserem Kollektiv nach der Korrelation zwischen der Abnahme der Signalintensität bzw. Zelldichte und der Abnahme der kognitiven Leistung in der ADAScog Testbatterie. Wir fanden eine Korrelation in folgenden Bereichen: Gyrus temporalis superior, Gyrus postcentralis, Gyrus präcentralis, Claustrum und Insula. Alle Areale betreffen die rechte Hirnhemisphäre.

Die Ergebnisse unterstützen tendenziell die bisherigen Befunde bezüglich der Atrophieentwicklung in den fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung. Die Ausbreitung der Atrophie auf den Temporallappen sowie das Übergreifen auf den präcentralen Gyrus und weitere Areale ist inzwischen umfassend belegt.

Insgesamt waren wir jedoch überrascht, dass sich nur wenige Areale zeigten in den die Atrophiezunahme mit der Kognitionsabnahme korrelierte. In den bisherigen Befunden konnten durchaus stärkere Korrelation festgestellt werden (Thompson et al. 2003, Baxter et al. 2006).

Dementsprechend stellten wir Überlegungen nach den möglichen Ursachen an. Wir analysierten erneut die Befunde der kognitiven Testung und konnten feststellen, dass bei 2 der 12 Patienten es im Verlauf zu einer deutlichen Verschlechterung der ADAScog Ergebnisse gekommen ist. So verschlechterte sich unter anderem eine Patientin um 18 Punkte (35 auf 53), eine weitere Patientin um 11 Punkte (17 auf 28) und zwar ohne eine Verschlechterung des klinischen Demenzschweregrades (CDR). Wir werteten daraufhin die ADAScog Einzelskalen aus und konnten feststellen, dass die Verschlechterung der ADAScog Ergebnisse primär auf die Verschlechterung in den verbalen Bereichen zurückzuführen ist. Im ersten Fall waren 16 von 18 Punkten, im zweiten Fall 9 von 11 Punkten darauf zurückzuführen. Daraufhin entschlossen wir die sprachassoziierten ADAScog Subskalen bei der statistischen Analyse nicht zu berücksichtigen bzw. sie gesondert zu korrelieren (Siehe 5.3 und 5.4).

4.3 Korrelation der Atrophieprogression mit der Verschlechterung in der sprachunabhängigen Kognition

In dieser Untersuchung bestimmten wir die Korrelation zwischen der Abnahme der Signalintensität bzw. Zelldichte und der Abnahme der kognitiven Leistung in der ADAScog, wobei wir die Werte für die sprachliche Ausdrucksfähigkeit,

Verständnis gesprochener Sprache sowie Wortfindungsstörungen bei der Auswertung ausgelassen haben. Der Begriff „sprachassoziierte Fähigkeiten“ muss an dieser Stelle als ein Behelfsbegriff gesehen werden. Da der Großteil der menschlichen kognitiven Fähigkeiten verbaler Natur ist, sind strikt genommen auch jegliche Gedächtnisleistungen als sprachassoziiert anzusehen.

Korrelationen konnten wir im Gyrus temporalis superior und Gyrus temporalis medialis beidseits sowie Gyrus frontalis präcentralis und Insula rechts finden. Die Befunde entsprechen den bisherigen wissenschaftlichen Untersuchungen, die sich mit der Korrelation zwischen der Kognition und Neurodegeneration beschäftigen. Es liegen insgesamt sehr viele MRT-basierte Untersuchungen vor, die sich mit der Beziehung zwischen der Krankheitsprogression und der Neurodegeneration beschäftigen. Zum einen muss zwischen den crosssektionalen und longitudinalen Studien unterschieden werden, wobei die longitudinalen Daten insgesamt weniger vertreten sind. Zum anderen unterscheiden sich die Studien in der angewandten Methodik (VBM, TBM, ROI-Analysen etc.) und in den statistischen Analysen. Ferner gibt es Unterschiede in den Korrelationsfaktoren. Sehr viele Studien basieren auf den Gruppenanalysen zwischen bestimmten Erkrankungsstadien (leichte kognitive Störung vs. manifeste Demenz), Krankheitsverlauf (schnelle vs. langsame Progression) oder Konversionsraten (Konverter vs. Non-Konverter). Dementsprechend fließen in sehr vielen Studien die kognitiven Ergebnisse in die Kriterien für die Eingruppierung. Dagegen wurden sie nur in wenigen Studien zur direkten Korrelation benutzt. Dabei wurden die meisten Studien

mit den Patienten in den Vor- bzw. Frühstadien der Alzheimer-Demenz gemacht. Die Folge davon ist, dass sich sehr viele Ergebnisse primär mit den hippocampalen und entorhinalen Arealen beschäftigen. So fanden Grundmann et al. und Kramer et al. Korrelationen zwischen der Gedächtnisleistung und der Hippocampusatrophie, während die Korrelation mit den Nicht-Gedächtnisfunktionen nicht bestand bzw. die Nicht-Gedächtnisfunktionen mit dem globalen Verlust der grauen Masse korrelieren (Grundmann et al. 2003, Kramer et al. 2004, Mungas et al. 2005). Ferner zeigten sich Unterschiede in der Korrelation zwischen dem linken und dem rechten Hippocampus (de Toledo-Morell et al. 2000). Sehr gute Daten bezüglich der Korrelation zwischen der Kognition und der Hirnatrophie präsentierte Thompson et al.. Er untersuchte longitudinal 12 Alzheimer Patienten, verglich sie mit den 14 gesunden Kontrollpersonen und führte die Korrelation mit der Kognition durch. Als kognitive Batterie wurde der MMST-Test benutzt. Die Ergebnisse zeigen eine starke Korrelation in den mediotemporalen Arealen sowie im Parietallappen. Die Studie ist sehr interessant weil sie nicht nur Patienten mit sehr leichten Defiziten beschreibt, sondern auch Patienten mit fortgeschrittener Demenz (Thompson et al. 2003). Ähnliche Daten lieferte auch die Untersuchung von Baxter et al. In der Untersuchung wurden die Korrelationen bei leicht- bis mittelgradig dementen Patienten bestimmt. Als kognitiven Parameter wurden die ADAScog Skala und der MMST-Test benutzt. Die korrelierenden Areale unterschieden sich abhängig von der angewandten Testbatterie. Der Schwerpunkt der Korrelation lag jedoch in den frontalen und temporalen Arealen mit der Betonung auf der linken

Hirnseite, aber auch Gyrus präcentralis links, Gyrus occipitalis rechts und Hippocampus links waren betroffen. Zusätzlich für ADAScog wurde auch die Korrelation im Bereich der Insula beidseits gefunden (Baxter et al. 2006). Dabei muss angemerkt werden, dass von den 15 untersuchten Patienten 6 linkshändig und ein Patient beidhändig waren, was womöglich auf die Seitenzuordnung der Atrophie Auswirkung hatte. Neben den strukturellen Befunden sind auch die Befunde zu erwähnen, die auf den funktionellen MRT-Untersuchungen basieren. Die Lokalisation der funktionellen Ausfälle korreliert weitestgehend mit den bisherigen Befunden bzw. den Ergebnissen unserer Studie (Dickerson und Sperling 2008). Insgesamt stimmen unsere Ergebnisse mit den bisher erhobenen Befunden überein und bestätigen die Hypothese, dass sich die klinische Progression des kognitiven Abbaus in den Atrophiebefunden wiederfindet und die MRT-Studien, in unserem Fall VBM-Studien, diese Atrophie reproduzieren können und sich somit als geeignete Methode anbieten die Progression zu beurteilen.

4.4 Korrelation der Abnahme der grauen Masse mit der Abnahme der sprachassoziierten kognitiven Fähigkeiten gemessen mittels ADAScog Skala über den Zeitraum von einem Jahr

Die Untersuchung der Korrelation der Zunahme der Hirnatrophie mit den Ergebnissen der sprachassoziierten ADAScog Subskalen konnten wir keine signifikante Korrelation finden. Die Erklärung sehen wir in den sehr

heterogenen Ergebnissen in den Subskalen. Vor allem die Ergebnisse der bereits erwähnten Patienten, die sich in diesen Subskalen im Vergleich zu den anderen Subskalen und anderen Patienten unverhältnismäßig stark verschlechterten verzerren die Gruppenergebnisse und erklären womöglich die fehlende Korrelation.

4.5 Die Eignung der ADAScog Testbatterie zur Beurteilung der Krankheitsprogression

Die Tatsache, dass sich die Korrelation der gesamt ADAScog mit der Atrophie deutlich schwächer zeigte als die Korrelation mit den sprachunabhängigen Subskalen der ADAScog zeigte sich überraschend und ist somit diskussionswürdig. Aus den Ergebnissen ist zurückzuschließen, dass bei Patienten, die vordergründig sprachliche Defizite haben bzw. bei denen sich das Profil der kognitiven Defizite im Verlauf in diese Richtung entwickelt eine besondere Aufmerksamkeit hinsichtlich der statistischen Auswertung und der Bewertung der Daten notwendig ist. So konnten in unserer Studie wenige Ausreißer in den Ergebnissen zu einer Verzerrung der Studienergebnisse führen. Diese Effekte konnten auch die bisherigen Korrelationen betroffen haben und die Ergebnisse in Frage stellen. Die gleichen Verzerrungseffekte könnten jedoch z. B. auch in den pharmakologischen Studien auftreten und somit die Ergebnisse verzerren. Die Verzerrung der Ergebnisse wäre dabei nicht unbedingt immer als falsch-positiv gerichtet. Die Ergebnisse könnten nämlich

sowohl in der Verumgruppe als auch in der Kontroll- bzw. Placebogruppe beeinflusst werden und zu einem unvorhersehbar verzerrten Bild und somit zu Fehlkonsequenzen führen.

Es liegen bereits Studien zur Untersuchung der Korrelation der Atrophie und der ADAScog ermittelten Kognition vor, die auf eine Diskrepanz in den Ergebnissen hinweisen. So zeigte sich in einer Untersuchung von Baxter et al., dass die MMST-Test, eine relativ einfache Skala, zum Teil viel besser mit der Atrophie korreliert als die ADAScog Skala (Baxter et al. 2006).

Unsere Ergebnisse werfen mehrere Fragen auf: Zum einen stellt sich die Frage inwieweit die Studien zu Korrelation zwischen der Neurodegeneration bzw. anderen Alzheimer-assoziierten Neuropathologien (NFB, Beta-Amyloid etc.) und der Kognition gemessen mittels ADAScog uneingeschränkt verwendet werden können. Zum anderen stellt sich die Frage inwieweit sich die ADAScog Skala als Mittel zur Beurteilung der Progression eignet. Sicherlich benutzen die meisten Studien auch andere Kriterien wie den CDR oder Skalen zur Beurteilung der Belastung der Angehörigen bzw. Pflegenden zur Beurteilung der Krankheitsprogression. Da die anderen Messinstrumente entweder recht grob in der Skalierung sind (CDR) oder viele Fehlerquellen beinhalten (Caregiver-Burden-Inventory) (Zanetti et al. 1999), ist die ADAScog Skala als Instrument zur Progressionsbeurteilung sehr stark gewichtet. Unsere Ergebnisse müssen auf jeden Fall reproduziert werden und können sicherlich die Rolle der ADAScog Skala nicht in Frage stellen. Sie sollten jedoch auf die Notwendigkeit des differenzierteren Umgangs mit der ADAScog Skala hinweisen. Vorstellbar wäre z. B. die Benutzung einer zusätzlichen Skala, die primär die Defizite im

Bereich der Sprache wiedergibt um die Patienten mit den im Vordergrund stehenden sprachlichen Defiziten zu identifizieren und dies bei der statistischen Analyse zu berücksichtigen.

5. Zusammenfassung und Ausblick

Aufgrund einer veränderten demographischen Entwicklung stellen Demenzerkrankungen und insbesondere die Alzheimer-Erkrankung, eine große Herausforderung für die Gesellschaft dar. Es bedarf daher intensiver wissenschaftlicher Bemühungen um ein besseres Verständnis für die Pathogenese zu gewinnen.

Neben den Neurofibrilären-Bündel und Amyloidplaques stellt der Neuronenuntergang ein wesentliches neuropathologisches Korrelat dar. Die Untersuchungen mittels einer Kernspintomographie (MRT) bieten eine Möglichkeit diesen Neuronenuntergang in-vivo zu untersuchen. Die voxelbasierte-Morphometrie (VBM) stellt aufgrund ihrer Teilautomatisierung eine interessante Option zur Erfassung, vor allem der Gruppeneffekte, dar und hat sich in der Methodik sehr weit entwickelt und in diversen Studien in ihrer Durchführbarkeit bestätigen lassen.

In unserer Studie untersuchten wir 12 Patienten zu zwei Zeitpunkten. Durchgeführt wurden unter anderem sehr aufwändige diagnostische Untersuchungen, mehrere psychometrische Untersuchungen sowie standardisierte MRT-Untersuchungen. Zu einem war das Ziel der Studie mithilfe

der MRT-Untersuchung die Abnahme der Hirnmasse über den Zeitraum von einem Jahr zu erfassen. Andererseits wurde überprüft inwieweit die ermittelte Abnahme der Hirnmasse mit dem Verlust der kognitiven Leistungsfähigkeit korreliert.

Die Befunde der Studie hinsichtlich der Hirnatrophie im Verlauf als auch die Korrelation mit der Kognitionsabnahme stimmen weitgehend mit den bisherigen Befunden überein und bestätigen erneut die Notwendigkeit bzw. Möglichkeit der Entwicklung eines Stadienmodells der Alzheimer-Erkrankung, das sich primär an der Hirnatrophie orientiert. Ferner konnten wir feststellen, dass interindividuelle Unterschiede im kognitiven Profil zu erheblichen Verzerrungen in den Ergebnissen führen können.

6. Referenzen

- Aevarsson O, Svanborg A, Skoog I (1998) Seven-year survival rate after age 85 years: relation to Alzheimer disease and vascular dementia. *Arch Neurol.*; 55(9):1226-32.
- Alzheimer A (1907) Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allgemeine Zeitschrift Psychiatrie* 64:146-148
- American Psychiatric Association A (1994) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM IV*, APA, Washington DC
- Arendt T, Bigl V, Arendt A, Tennstedt A (1983) Loss of neurons in the nucleus basalis of Meynert in Alzheimer's disease, paralysis agitans and Korsakoff's Disease. *Acta Neuropathol.* 61(2): 101-8.
- Arendt T, Brückner MK, Gertz HJ, Marcova L (1998) Cortical distribution of neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease matches the pattern of neurons that retain their capacity of plastic remodelling in the adult brain. *Neuroscience.* 83(4): 991-1002.
- Ashburner J, Neelin P, Collins DL, Evans A, Friston K (1997) Incorporating prior knowledge into image registration. *Neuroimage* 6(4):344-52
- Ashburner J, Friston KJ (2000) Voxel-based morphometry the methods. *Neuroimage* 11(6 Pt 1): 805-21
- Barber R, Ballard C, McKeith IG, Gholkar A, O'Brien JT (2000) MRI volumetric study of dementia with Lewy bodies: a comparison with AD and vascular dementia. *Neurology* 54(6): 1304-9.

- Baxter LC, Sparks DL, Johnson SC, Lenoski B, Lopez JE, Connor DJ, Sabbagh MN. (2006) Relationship of cognitive measures and gray and white matter in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 9(3): 253-60.
- Benge JF, Balsis S, Geraci L, Massman PJ, Doody RS (2009) How well do the ADAS-cog and its subscales measure cognitive dysfunction in Alzheimer's disease? *Dement Geriatr Cogn Disord.* 28(1): 63-9.
- Bickel H, Cooper B (1994) Incidence and relative risk of dementia in an urban elderly population: findings of a prospective field study. *Psychol Med.:* 24(1):179-92
- Bickel H (1995) Epidemiologie der Demenzen. *Psycho* 21: 716-722
- Bickel H (1996) Need for nursing care by the elderly: results of a population based retrospective longitudinal study. *Gesundheitswesen* 58: 56-62.
- Birks J (2006) Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 25;(1):CD005593
- Braak H, Braak E (1990) Morphology of Alzheimer's Disease. *Fortschr Med.* 20;108(33):621-4.
- Braak E, Griffing K, Arai K, Bohl J, Bratzke H, Braak H (1999) Neuropathology of Alzheimer's disease: what is new since A. Alzheimer? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 249 Suppl 3:14-22.
- Budinger TF (1992) Emerging nuclear magnetic resonance technologies. Health and safety. *Ann N Y Acad Sci.* 649: 1-18.
- Butterfield DA, Boyd-Kimball D (2004) Amyloid beta-peptide(1-42) contributes to the oxidative stress and neurodegeneration found in Alzheimer disease brain. *Brain Pathol.* 14(4):426-32.

- Chan D, Fox NC, Jenkins R, Scihill RI, Crum WR, Rossor MN (2001) Rates of global and regional cerebral atrophy in AD and frontotemporal dementia. *Neurology*. 27; 57(10): 1756-63.
- Chételat G, Landeau B, Eustache F, Mézenge F, Viader F, de la Sayette V, Desgranges B, Baron JC (2005) Using voxel-based morphometry to map the structural changes associated with rapid conversion in MCI: a longitudinal MRI study. *Neuroimage* 27(4): 934-46.
- Convit A, De Leon MJ, Tarshish C, De Santi S, Tsui W, Rusinek H, George A (1997) Specific hippocampal volume reductions in individuals at risk for Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 18(2): 131-8.
- Coon KD, Myers AJ, Craig DW, Webster JA, Pearson JV, Lince DH, Zismann VL, Beach TG, Leung D, Bryden L, Halperin RF, Marlowe L, Kaleem M, Walker DG, Ravid R, Heward CB, Rogers J, Papassotiropoulos A, Reiman EM, Hardy J, Stephan DA (2007) A high-density whole-genome association study reveals that APOE is the major susceptibility gene for sporadic late-onset Alzheimer's disease. *J Clin Psychiatry* 68(4): 613-8.
- Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW, Roses AD, Haines JL, Pericak-Vance MA (1993) Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 13; 261(5123): 921-3.
- Delacourte A, David JP, Sergeant N, et al. (1999) The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease. *Neurology* 52:1158-1165

- Desmond PM, O'Brien JT, Tress BM, Ames DJ, Clement JG, Clement P, Schweitzer I, Tuckwell V, Robinson GS (1994) Volumetric and visual assessment of the mesial temporal structures in Alzheimer's disease. *Aust N Z J Med.* 24(5):547-53.
- de Toledo-Morrell L, Goncharova I, Dickerson B, Wilson RS, Bennett DA (2000a) From healthy aging to early Alzheimer's disease: in vivo detection of entorhinal cortex atrophy. *Ann N Y Acad Sci.* 911:240-53
- de Toledo-Morrell L, Dickerson B, Sullivan MP, Spanovic C, Wilson R, Bennett DA (2000b) Hemispheric differences in hippocampal volume predict verbal and spatial memory performance in patients with Alzheimer's disease. *Hippocampus.*10(2):136-42.
- Dickerson BC, Sperling RA (2008) Functional abnormalities of the medial temporal lobe memory system in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: insights from functional MRI studies. *Neuropsychologia* 46(6):1624-35.
- Di Paola M, Luders E, Di Iulio F, Cherubini A, Passafiume D, Thompson PM, Caltagirone C, Toga AW, Spalletta G. (2010) Callosal atrophy in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: different effects in different stages. *Neuroimage.* ;49(1):141-9.
- EMA (2007) Guideline on medicinal products for the Treatment of Alzheimer's disease and other dementias
- Ferris SH (2003) General measures of cognition. *Int Psychogeriatr.* 15 Suppl 1: 215-7.

- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975) "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 12(3):189-98
- Ganguli M, Dodge HH, Shen C, Pandav RS, DeKosky ST (2005) Alzheimer disease and mortality: a 15-year epidemiological study. *Arch Neurol.*; 62(5): 779-8
- Garibotto V, Borroni B, Kalbe E, Herholz K, Salmon E, Holtoff V, Sorbi S, Cappa SF, Padovani A, Fazio F, Perani D (2008) Education and occupation as proxies for reserve in aMCI converters and AD: FDG-PET evidence. *Neurology.* 21; 71(17):1342-9
- Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, Petersen RC, Ritchie K, Broich K, Belleville S, Brodaty H, Bennett D, Chertkow H, Cummings JL, de Leon M, Feldman H, Ganguli M, Hampel H, Scheltens P, Tierney MC, Whitehouse P, Winblad B; International Psychogeriatric Association Expert Conference on mild cognitive impairment. (2006) Mild cognitive impairment. *Lancet* 15; 367(9518): 1262-70.
- Geslani DM, Tierney MC, Herrmann N, Szalai JP (2005) Mild cognitive impairment: an operational definition and its conversion rate to Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 19(5-6):383-9.
- Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ, Frackowiak RS (2001) A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage* 14(1 Pt 1): 21-36.
- Green RC, Cupples LA, Kurz A, Auerbach S, Go R, Sadovnick D, Duara R, Kukull WA, Chui H, Edeki T, Griffith PA, Friedland RP, Bachman D, Farrer

- L (2003) Depression as a risk factor for Alzheimer disease: the MIRAGE Study. Arch Neurol. 60(5): 753-9.
- Grundman M, Jack CR, Jr, Petersen RC, et al. (2003) Hippocampal volume is associated with memory but not nonmemory cognitive performance in patients with mild cognitive impairment. Journal of Molecular Neuroscience 20: 241–248.
- Hallauer JF, Schons M, Smala AM, Berger K (2000) Untersuchung von Krankheitskosten bei Patienten mit Alzheimer-Erkrankung in Deutschland (Costs of medical treatment of Alzheimer patients in Germany), Gesund. ökon Qual manag (5): 73 – 79
- Hampel H, Sunderland T, Kötter HU, Schneider C, Teipel SJ, Padberg F, Dukoff R, Levy J, Möller HJ (1998) Decreased soluble interleukin-6 receptor in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. Brain Res. 780(2):356-9.
- Hampel H, Teipel SJ, Alexander GE, Pogarell O, Rapoport SI, Möller HJ (2002) In vivo imaging of region and cell type specific neocortical neurodegeneration in Alzheimer's disease. Perspectives of MRI derived corpus callosum measurement for mapping disease progression and effects of therapy. Evidence from studies with MRI, EEG and PET. J Neural Transm. 109(5-6): 837-55.

- Hempel H, Bürger K, Pruessner JC, Zinkowski R, DeBernardis J, Kerkman D, Leinsinger G, Evans AC, Davies P, Möller HJ, Teipel SJ (2005) Correlation of cerebrospinal fluid levels of tau protein phosphorylated at threonine 231 with rates of hippocampal atrophy in Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 62(5):770-3.
- Hayasaka S, Nichols TE (2004) Combining voxel intensity and cluster extent with permutation test framework. *Neuroimage* 23(1):54-63
- Hayes DL, Holmes DR Jr, Gray JE (1987) Effect of 1.5 tesla nuclear magnetic resonance imaging scanner on implanted permanent pacemakers. *J Am Coll Cardiol.*10(4): 782-6.
- Heyman A, Peterson B, Fillenbaum G, Pieper C (1996) The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD). Part XIV: Demographic and clinical predictors of survival in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 46(3): 656-60
- Itoh Y, Amano N, Inoue M, Yagishita S (1997) Scanning electron microscopical study of the neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol.* ; 94(1): 78-86
- Jack CR Jr, Petersen RC, Xu YC, Waring SC, O'Brien PC, Tangalos EG, Smith GE, Ivnik RJ, Kokmen E (1997) Medial temporal atrophy on MRI in normal aging and very mild Alzheimer's disease. *Neurology* 49(3):786-94.

- Jack CR Jr, Petersen RC, Xu YC, O'Brien PC, Smith GE, Ivnik RJ, Boeve BF, Waring SC, Tangalos EG, Kokmen E (1999) Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology* 52(7):1397-403.
- Jack CR Jr, Petersen RC, Xu Y, O'Brien PC, Smith GE, Ivnik RJ, Boeve BF, Tangalos EG, Kokmen E (2000) Rates of hippocampal atrophy correlate with change in clinical status in aging and AD. *Neurology* 55(4): 484-89.
- Jack CR Jr, Shiung MM, Gunter JL, O'Brien PC, Weigand SD, Knopman DS, Boeve BF, Ivnik RJ, Smith GE, Cha RH, Tangalos EG, Petersen RC (2004) Comparison of different MRI brain atrophy rate measures with clinical disease progression in AD. *Neurology*.62(4):591-600.
- Jorm AF, Jolley D (1998) The incidence of dementia: a meta-analysis. *Neurology*. 51(3):728-33.
- Killiany RJ, Gomez-Isla T, Moss M, Kikinis R, Sandor T, Jolesz F, Tanzi R, Jones K, Hyman BT, Albert M (2000) *Ann Neurol*. 47(4):430-9.
- Kinkingnéhun S, Sarazin M, Lehericy S, Guichart-Gomez E, Hergueta T, Dubois B (2008) VBM anticipates the rate of progression of Alzheimer disease: a 3-year longitudinal study. *Neurology* 70(23): 2201-11.
- Kramer JH, Schuff N, Reed BR, Mungas D, Du AT, Rosen HJ, Jagust WJ, Miller BL, Weiner MW, Chui HC (2004) Hippocampal volume and retention in Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc*. 10(4):639-43.

- Kukull WA, Higdon R, Bowen JD, McCormick WC, Teri L, Schellenberg GD, van Belle G, Jolley L, Larson EB (2002a) Dementia and Alzheimer disease incidence: a prospective cohort study. *Arch Neurol.* 59(11):1737-46.
- Kukull WA, Bowen JD. (2002b). Dementia epidemiology. *Med Clin North Am.* 86(3): 573-90. Review
- Lai F, Williams RS (1989)) A prospective Study of Alzheimer disease in Down Syndrome, *Archives of Neurology* 46, 849-853
- Lancaster JL, Rainey LH, Summerlin JL, Freitas CS, Fox PT, Evans AC, Toga AW, Mazziotta JC (1997) Automated labeling of the human brain: A preliminary report on the development and evaluation of a forward-transform method. *Hum Brain Mapp* 5, 238-242.
- Lancaster JL, Woldorff MG, Parsons LM, Liotti M, Freitas CS, Rainey L, Kochunov PV, Nickerson D, Mikiten SA, Fox PT (2000) "Automated Talairach Atlas labels for functional brain mapping". *Human Brain Mapping* 10:120-131.
- Larson EB, Shadlen MF, Wang L, McCormick WC, Bowen JD, Teri L, Kukull WA (2004) Survival after initial diagnosis of Alzheimer disease. *Ann Intern Med.* 6; 140(7): 501-9.
- Launer LJ, Andersen K, Dewey ME, Letenneur L, Ott A, Amaducci LA, Brayne C, Copeland JR, Dartigues JF, Kragh-Sorensen P, Lobo A, Martinez-Lage JM, 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.*1;52(1): 78-84.

- Lautenschlager NT, Riemenschneider M, Drzezga A, Kurz AF (2001) Primary degenerative mild cognitive impairment: study population, clinical, brain imaging and biochemical findings. *Dement Geriatr Cogn Disord*.12(6):379-86
- Lazarov O, Robinson J, Tang YP, Hairston IS, Korade-Mirnic Z, Lee VM, Hersh LB, Sapolsky RM, Mirnic K, Sisodia SS (2005) Environmental enrichment reduces Abeta levels and amyloid deposition in transgenic mice. *Cell* 120(5):701-13
- Lewczuk P, Kornhuber J, Vanderstichele H, Vanmechelen E, Esselmann H, Bibl M, Wolf S, Otto M, Reulbach U, Kölsch H, Jessen F, Schröder J, Schönknecht P, Hampel H, Peters O, Weimer E, Pernecky R, Jahn H, Luckhaus C, Lamla U, Supprian T, Maler JM, Wiltfang J (2008) Multiplexed quantification of dementia biomarkers in the CSF of patients with early dementias and MCI: a multicenter study. *Neurobiol Aging* 29(6): 812-8.
- Lopez OL, Becker JT, Wahed AS, Saxton J, Sweet RA, Wolk DA, Klunk W, Dekosky ST (2009) Long-term effects of the concomitant use of memantine with cholinesterase inhibition in Alzheimer disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 80(6):600-7.
- Luchsinger JA, Mayeux R (2004) Dietary factors and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 3(10):579-87.
- McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N (2006) Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 19;(2):CD003154

- McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM (1984) Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 34(7): 939-44
- Mohs RC, Rosen WG, Davis KL (1983) The Alzheimer's disease assessment scale: an instrument for assessing treatment efficacy. *Psychopharmacol Bull*. 19(3): 448-50
- Mohs RC, Cohen L (1988) Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS). *Psychopharmacol Bull*. 24(4):627-8.
- Mohs R, Knopman D, Petersen RC, Ferris SH, Ernesto C, Grundman M (1997) Development of cognitive instruments for use in clinical trials of antidementia drugs: additions to the Alzheimer's Disease Assessments Scale that broaden its scope. The Alzheimer Disease Cooperative Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 11:13-21.
- Morris JC, Edland S, Clark C, Galasko D, Koss E, Mohs R, van Belle G, Fillenbaum G, Heyman A (1993) The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD). Part IV. Rates of cognitive change in the longitudinal assessment of probable Alzheimer's disease. *Neurology*. 43(12): 2457-65.
- Morris JC (1993) The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology* 43(11):2412-4.
- Mungas D , Harvey D, Reed , Jagust, DeCarli C, Beckett L, Mack WJ, Kramer JH, Weiner MH, Schuff N, Chui HC (2005) Longitudinal volumetric MRI change and rate of cognitive decline. *Neurology* 65:565-571

- Omerovic M, Hampel H, Teipel SJ, Buerger K (2008) Pharmacological treatment of Alzheimer's dementia: state of the art and current dilemmas. *World J Biol Psychiatry*. (1):69-75.
- Oremus M, Perrault A, Demers L, Wolfson C (2000) Review of outcome measurement instruments in Alzheimer's disease drug trials: psychometric properties of global scales. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 13(4):197-205
- Ott A, Breteler MM, van Harskamp F, Claus JJ, van der Cammen TJ, Grobbee DE, Hofman A (1995) Prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia: association with education. The Rotterdam study. *BMJ* 15;310(6985):970-3.
- Pasinetti GM, Eberstein JA (2008) Metabolic syndrome and the role of dietary lifestyles in Alzheimer's disease. *J Neurochem*. 106(4):1503-14.
- Price JL, Ko AI, Wade MJ, Tsou SK, McKeel DW, Morris JC (2001) Neuron number in the entorhinal cortex and CA1 in preclinical Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 58(9): 1395-402.
- Ritchie K, Kildea D. (1995) Is senile dementia "age-related" or "ageing-related"?-evidence from meta-analysis of dementia prevalence in the oldest old. *Lancet*. 346(8980): 931-4.
- Rosen WG, Mohs RC, Davis KL (1984) A new rating scale for Alzheimer disease. *Am J Psychiatry* 141:1356-64.
- Rusinek H, Endo Y, De Santi S, Frid D, Tsui WH, Segal S, Convit A, de Leon MJ (2004) Atrophy rate in medial temporal lobe during progression of Alzheimer disease. *Neurology* 63(12): 2354-9.

- Schneider LS (2001) Assessing outcomes in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 15 Suppl 1:S8-18.
- Severson MA, Smith GE, Tangalos EG, Petersen RC, Kokmen E, Ivnik RJ, Atkinson EJ, Kurland LT (1994) Patterns and predictors of institutionalization in community-based dementia patients. *J. Am Geriatr Soc.* 42(2):181-5.
- Smith SM (2002) Fast robust automated brain extraction. *Hum Brain Mapp.* 17(3):143-55.
- Smith SJ (2005) EEG in neurological conditions other than epilepsy: when does it help, what does it add? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 76 Suppl. 2: 8-12
- St George-Hyslop PH (1998) Role of genetics in tests of genotype, status, and disease progression in early-onset Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 19(2):133-7
- Stübner S, Schön T, Padberg F, Teipel SJ, Schwarz MJ, Haslinger A, Buch K, Dukoff R, Lasser R, Müller N, Sunderland T, Rapoport SI, Möller HJ, Hampel H (1999) Interleukin-6 and the soluble IL-6 receptor are decreased in cerebrospinal fluid of geriatric patients with major depression: no alteration of soluble gp130. *Neurosci Lett.* 259(3):145-8.
- Sze CI, Troncoso JC, Kawas C, Mouton P, Price DL, Martin LJ (1997) Loss of the presynaptic vesicle protein synaptophysin in hippocampus correlates with cognitive decline in Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol.* 56 (8): 933-44.

- Teipel SJ, Alexander GE, Schapiro MB, Möller HJ, Rapoport SI, Hampel H (2004) Age-related cortical grey matter reductions in non-demented Down's syndrome adults determined by MRI with voxel-based morphometry. *Brain*. 127(Pt 4):811-24.
- Teipel SJ, Pruessner JC, Faltraco F, Born C, Rocha-Unold M, Evans A, Möller HJ, 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.
- Thompson PM, Hayashi KM, de Zubicaray G, Janke AL, Rose SE, Semple J, Herman D, Hong MS, Dittmer SS, Dordrell DM, Toga AW (2003) Dynamics of Gray Matter Loss in Alzheimer's Disease. *The Journal of Neuroscience* 23(3):994
- Tzourio-Mazoyer N, B. Landeau, D. Papathanassiou, F. Crivello, O. Etard, N. Delcroix, Bernard Mazoyer and M. Joliot (2002) "Automated Anatomical Labeling of activations in SPM using a Macroscopic Anatomical Parcellation of the MNI MRI single-subject brain". *NeuroImage* 15(1):273–289
- Visser FE, Aldenkamp AP, van Huffelen AC, Kuilman M, Overweg J, van Wijk J. (1997) Prospective study of the prevalence of Alzheimer-type dementia in institutionalized individuals with Down syndrome. *Am J Ment Retard*. ; 101(4): 400-12.

- Vogels OJ, Broere CA, ter Laak HJ, ten Donkelaar HJ, Nieuwenhuys R, Schulte BP (1990) Cell loss and shrinkage in the nucleus basalis Meynert complex in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 11(1):3-13.
- von Gunten A, Kövari E, Bussièrè T, Rivara CB, Gold G, Bouras C, Hof PR, Giannakopoulos P (2006) Cognitive impact of neuronal pathology in the entorhinal cortex and CA1 field in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 27(2):270-7.
- Welch HG, Walsh JS, Larson EB. (1992) The cost of institutional care in Alzheimer's disease: nursing home and hospital use in a prospective cohort. *J Am Geriatr Soc.* 40(3):221-4.
- Wesnes K, Harrison J (2003) The evaluation of cognitive function in the dementias: methodological and regulatory considerations. *Dialogues Clin Neurosci.* 5:77-88.
- Whitwell JL, Przybelski SA, Weigand SD, Knopman DS, Boeve BF, Petersen RC, Jack CR Jr (2007) 3D maps from multiple MRI illustrate changing atrophy patterns as subjects progress from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Brain* 130(Pt 7):1777-86.
- Whitwell JL, Shiung MM, Przybelski SA, Weigand SD, Knopman DS, Boeve BF, Petersen RC, Jack CR Jr (2008) MRI patterns of atrophy associated with progression to AD in amnesic mild cognitive impairment. *Neurology* 70(7):512-20.

- Wiltfang J, Lewczuk P, Riederer P, Grünblatt E, Hock C, Scheltens P, Hampel H, Vanderstichele H, Iqbal K, Galasko D, Lannfelt L, Otto M, Esselmann H, Henkel AW, Kornhuber J, Blennow K (2005) Consensus paper of the WFSBP Task Force on Biological Markers of Dementia: the role of CSF and blood analysis in the early and differential diagnosis of dementia. *World J Biol Psychiatry*. (2): 69-84. Review
- WHO Weltgesundheitsorganisation (1993) Kapitel V (F) In: H Dilling (Editor) Internationale Klassifikation psychischer Störungen (ICD-10, International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) Huber, Bern, Göttingen, Toronto, Seattle
- Xu Y, Jack CR Jr, O'Brien PC, Kokmen E, Smith GE, Ivnik RJ, Boeve BF, Tangalos RG, Petersen RC (2000) Usefulness of MRI measures of entorhinal cortex versus hippocampus in AD. *Neurology* 54(9):1760-7.
- Zanetti O, Geroldi C, Frisoni GB, Bianchetti A, Trabucchi M (1999) Contrasting results between caregiver's report and direct assessment of activities of daily living in patients affected by mild and very mild dementia: the contribution of the caregiver's personal characteristics *J Am Geriatr Soc*. 47(2):196-202.
- Zill P, Engel R, Hampel H, Behrens S, Bürger K, Padberg F, Stübner S, Möller HJ, Ackenheil M, Bondy B (2001) Polymorphisms in the apolipoprotein E (APOE) gene in gerontopsychiatric patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*.251(1):24-8.

7. Danksagung

Ich bedanke mich sehr herzlich bei Herrn Prof. Dr. Stefan Teipel, der mir diese Arbeit ermöglichte. Er nahm sich immer Zeit und hat das Voranschreiten der Arbeit stets wohlwollend unterstützt. Bei ihm möchte ich mich auch für seine Ideen, Empfehlungen und das Korrekturlesen dieser Arbeit bedanken.

Weiterer besonderer Dank gilt Herrn Dr. Michael Ewers, der mich in die Grundlagen der kraniellen Bildgebung einführte und mir wertvolle Unterstützung gab.

Herzlichen Dank auch an den Leiter der Forschungsgruppe Dementielle Erkrankungen und Bildgebende Verfahren Herrn Prof. Dr. Harald Hampel, der sich bereit zeigte mein wissenschaftliches Interesse zu unterstützen.

Besonderen Dank an Herrn PD Dr. Michael Riedel für seine Kompetenz und für die Möglichkeit meine klinische Arbeit mit meiner wissenschaftlichen Tätigkeit zu vereinbaren.

Mein größter Dank gilt den Mitarbeitern der Station D2 und der Tagklinik für Gedächtniserkrankungen, die mich über die letzten Jahre begleiteten und meine Tätigkeit unterstützten.

8. Lebenslauf

Adresse: Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Nußbaumstrasse 7, 80336 München
Tel: 08951605887; Fax: 08951604490
E-mail: Muamer.Omerovic@med.uni-muenchen.de

Geboren: 07.07.1975 in Doboij, Bosnien und Herzegowina
Verheiratet, 9 jährige Tochter und 5 jähriger Sohn

Studium: 1996- 1998 Studium der Humanmedizin an der Ludwig-
Maximilians-Universität München
1998-2002 Studium der Humanmedizin an der
Technischen Universität München

Berufliche Tätigkeit: 2002-2004 Arzt im Praktikum im Bezirkskrankenhaus Haar
bei München
Seit 2004 Assistenzarzt in der Klinik und Poliklinik für
Psychiatrie und Psychotherapie der LMU München
Mitglied der Forschungsgruppe Dementielle
Erkrankungen und Bildgebende Verfahren

