

Aus dem Institut für Schlaganfall- und Demenzforschung der Ludwig-Maximilians-
Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Martin Dichgans

Die Rolle regionaler kortikaler Atrophie und deren Auswirkung auf das episodische
Gedächtnis bei amnestischer leichter kognitiver Störung

Eine Untersuchung im Rahmen einer kognitiven Intervention



Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Tobias Klöpping

aus Xanten

2018

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. Katharina Bürger

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Robert Perneczky

PD Dr. Johannes Levin

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Dr. Ruthger Righart

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 07.06.2018

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung.....	5
1.1 Definition und Bedeutung des Konzepts der leichten kognitiven Störung (LKS).....	6
1.2 Das episodische Gedächtnis.....	7
1.3 Messung der globalen kortikalen Dicke und des hippocampalen Volumens als Prädiktor für eine leichte kognitive Störung (LKS)/Alzheimer-Demenz (AD).....	9
1.4 Zusammenhang zwischen der Abnahme der kortikalen Dicke und des Hippocampusvolumens mit neuropsychologischen Dysfunktionen	14
1.5 Messung der kortikalen Dicke und des hippocampalen Volumens in Korrelation zu Gedächtnisfunktionen in einer longitudinalen Analyse	16
1.6 Ziele der vorliegenden Arbeit	17
2 Material und Methoden	18
2.1 Patienten.....	18
2.2 KI (kognitive Interventions) -Studie	19
2.3 Neuropsychologische Untersuchungsverfahren.....	20
A) Diagnostik aLKS.....	20
B) Bildung als Kovariable.....	21
C) Neuropsychologische Ergebnis-Variablen	21
2.4 MRT-Datenerhebung.....	23
2.5 Datenanalyse.....	23
A) Z-scores.....	23
B) SPSS	23
C) Analysen zu kortikalen Dicken und zu hippocampalen Volumina.....	24
D) GLMFit (General Linear Model, vertexweise Analyse).....	24
E) Atlasbasiertes Verfahren: Desikan-Killanys kortikaler Atlas.....	26
F) Longitudinale Analyse.....	26
2.6 Poweranalyse	27
3 Ergebnisse.....	28
3.1 Gruppencharakteristika	28
3.2 Kortikale Dicke	28
A) Querschnitt.....	29
B) Longitudinal	30
3.3 Beziehung anatomischer Datenerhebungen mit neuropsychologischen Funktionen.....	32
A) Querschnitt.....	32

B) Longitudinal	36
C) Querschnitts-/Longitudinaldaten aus neuropsychologischen Tests und kortikaler Dicke im Vergleich der ApoE-positiven mit der ApoE-negativen Gruppe	39
4 Diskussion.....	41
4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse.....	41
4.2 Defizite im „Verbal Long Delayed Free Recall“ bei LKS-Patienten.....	41
A) Beziehung zwischen der kortikalen Degeneration und den Werten im „Verbal Long Delayed Free Recall“	41
B) Assoziationen zwischen Volumenatrophie in den Hippocampi und den Werten im „Verbal Long Delayed Free Recall“	43
C) Weitere Ergebnisse.....	44
4.3 Hypothesengenerierung	45
4.4 Limitationen	46
4.5 Fazit	46
Zusammenfassung	48

1 Einleitung

Die Alzheimer-Demenz (AD) gehört zu den häufigsten progressiven neurodegenerativen Erkrankungen (Leuner *et al.*, 2007). Ein Großteil (50-75%) der ca. 24.000.000 in den Industrienationen an einer Demenz Erkrankten ist von der AD betroffen (Kern & Behl, 2009). In Deutschland leben viele Demenzpatienten in Senioren- oder Pflegeheimen. Deren Bewohner leiden zu 2/3 an einer mittelgradigen oder schweren Demenz sowie an die Krankheit begleitenden kognitiven Einbußen und psychiatrischen Symptomen (Weyerer, Schaufele, & Hendlmeier, 2010).

Typisch für die AD ist eine progressive Akkumulation von atypischem unlösbarem fibrösem Material im Zentralnervensystem (Braak & Braak, 1991), das aus extrazellulären Amyloidablagerungen (Masters *et al.*, 1985) und intraneuronalen neurofibrillären Bündeln besteht (Braak & Braak, 1988; Mann, Yates, & Marcyniuk, 1985; Terry, 1985; Tomlinson, 1989). Braak und Mitarbeiter untersuchten 83 Gehirne post mortem auf mögliche Amyloidablagerungen oder neurofibrilläre Bündel. Sie fanden neurofibrilläre Bündel in speziellen Arealen, deren Häufigkeit und Verteilung mit dem Fortschreiten der AD korrelierte. Daraus leiteten sie eine Einteilung der Krankheit in sechs Stadien ab („Braak-Stadien“) (Braak & Braak, 1991). Die Neurodegeneration beginnt in temporoparietalen bzw. limbischen Arealen und dehnt sich auf frontale, okzipitale und zuletzt sensomotorische Gebiete aus (Thompson *et al.*, 2003). Sie breitet sich bei Alzheimer-Dementen mit einem jährlichen Verlust an grauer Substanz von 4–5 %, linkshemisphärisch etwas schneller als rechts, aus und führt zusammen mit Neuronen- und Synapsenverlust zu einer voranschreitenden Demenz bzw. zum Verlust von kognitiven Funktionen (Thompson *et al.*, 2003).

Die amnestische leichte kognitive Störung (aLKS) gilt als Vor- oder Risikostadium einer AD. Als bedeutender Biomarker auch in diesem prädementiellen Stadium, auch bezeichnet als prodromale Alzheimer-Krankheit (AK) gilt die Magnetresonanztomografie (MRT) zur Messung globaler und regionaler Atrophien und funktioneller Verbindungen (Teipel *et al.*, 2013). Gemessen werden vor allem das Volumen und die kortikale Dicke der grauen Substanz des Cortex (Chang *et al.*, 2010; Nho *et al.*, 2012; Singh *et al.*, 2006). Mithilfe der Ergebnisse des gemessenen Volumens und der kortikalen Dicke in dynamischen MRT-Aufnahmen können AD- und LKS-Patienten spezifische atrophierte Areale zugeordnet werden (Hauser *et al.*, 2013), es gibt allerdings noch kein einheitliches Protokoll zum Screening durch Volumenmessung (Frisoni & Jack, 2011).

Spezifische bei der AD atrophierte Areale sind vor allem entorhinaler Kortex, Hippocampus, parahippocampaler Gyrus, Amygdala, oberer, mittlerer und unterer temporaler Gyrus, fusiformer Gyrus, temporaler Pol, hinterer cingulärer Gyrus, isthmuscingulärer Gyrus, oberer und unterer Parietallappen, Precuneus und Balken (Chiang *et al.*, 2011). Anhand dieser Areale lassen sich

akkurate, regionenspezifische Modelle erstellen, die es erlauben könnten, in einem Screening gesunder Personen diejenigen mit hohem Risiko zur Progression herauszufiltern. Dieses Vorgehen ist allerdings aufgrund fehlender therapeutischer Möglichkeiten methodischer Schwierigkeiten noch nicht in der klinischen Routine etabliert, derzeit nur Forschungszwecken vorbehalten und wird als Prädiktor zur Diagnosestellung in Kombination mit anderen Parametern untersucht (Teipel *et al.*, 2013).

1.1 Definition und Bedeutung des Konzepts der leichten kognitiven Störung (LKS)

Die leichte kognitive Störung (LKS; engl. „mild cognitive impairment“, MCI) ist ein Prodromalstadium für verschiedene Demenzerkrankungen. Die amnestische LKS (aLKS) gilt als mögliches Vorstadium der AD und wird als klinisch mögliche AK klassifiziert (Artero, Petersen, Touchon, & Ritchie, 2006). Amnestische LKS ist somit ein Risikofaktor für die AK, in dessen Folge ca. 6–25 % der betroffenen Patienten jedes Jahr an AD erkranken (80 % nach sechs Jahren) (Petersen *et al.*, 2001). Daraus ergibt sich die Bedeutung einer zeitigen Prävention und eines frühen Erkennens dieser Erkrankung im Hinblick auf einen möglichst frühen Therapiebeginn, sobald neue Therapieansätze verfügbar werden. Aktuell verläuft die Entwicklung der Frühdiagnostik und neuer therapeutischer Ansätze parallel.

Die aLKS führt zu kognitiven Defiziten, die sich vor allem im Gedächtnis, in der Sprache, der Aufmerksamkeit und den Exekutivfunktionen finden (Petersen *et al.*, 2001). Weitere Studien weisen auch einen verstärkenden Einfluss der verschlechterten Exekutivfunktionen auf zunehmende Gedächtnisdefizite nach (Brooks, Weaver, & Scialfa, 2006; Busch *et al.*, 2005; Elderkin-Thompson, Mintz, Haroon, Lavretsky, & Kumar, 2007; Temple, Davis, Silverman, & Tremont, 2006). LKS geht zudem mit verringerter Empathie (Patienten ahmen weniger gefühlsbetonte Gesten nach, lassen sich weniger von Gefühlen anderer anstecken) in Korrelation mit Temporaldegenerationen und Depressionen einher (Sturm *et al.*, 2013).

Die Kriterien zur Diagnose einer amnestischen leichten kognitiven Störung (aLKS) sind wie folgt:

1. Gedächtnisprobleme (vorzugsweise durch Angehörige bestätigt);
2. Vorliegen von Gedächtnisleistungen unterhalb der Altersnorm;
3. erhaltene generelle kognitive Funktion, tägliches Leben wird im Wesentlichen bewältigt und keine Demenz (Petersen *et al.*, 2001).

Weiterhin sind neuropsychologische Tests, MRT-Bildgebung und weitere Biomarker bei der Diagnosestellung hilfreich. In einigen Langzeitstudien (Jagust *et al.*, 2008; Koivunen *et al.*, 2008;

Wolk *et al.*, 2009) zeigt sich bei LKS-Patienten mit diagnostizierten β -Amyloidablagerungen eine vermehrte Progression zur AD innerhalb von 1–3 Jahren nach Studienbeginn im Vergleich zu Patienten mit geringeren Ablagerungen. Die genannten, schon früh auftretenden, Gedächtnisprobleme betreffen in der anamnestischen leichten kognitiven Störung vor allem das episodische Gedächtnis.

1.2 Das episodische Gedächtnis

Eine schon frühzeitig von der AK beeinflusste, und somit auch zur Diagnosestellung und prognostisch relevante Funktion, ist das episodische Gedächtnis. Das episodische Gedächtnis ist eine neurokognitive Funktion zur Erinnerung von vergangenen persönlichen Erlebnissen, die auf der Eigenwahrnehmung und dem Ich sowie ihrer räumlichen und zeitlichen Einbettung basieren (Tulving, 2002). Da es sich um Erlebnisse/Ereignisse handelt, gibt es nur einen Lernversuch. Allerdings werden im menschlichen Gehirn fehlende Details nachträglich ergänzt oder rekonstruiert, um eine vollständige Episode zu erhalten (Goldenberg, 2007). Die Wichtigkeit des episodischen Gedächtnisses wird durch die späte Entwicklung (ab dem vierten Lebensjahr), die schnelle Degeneration und die leichte Verletzbarkeit der Funktion unterstrichen (Tulving, 2002).

Essentielle Informationen (z.B. Einkaufsliste, persönliche Erlebnisse) zur Verarbeitung bezieht das episodische Gedächtnis vom semantischen Gedächtnis (z.B. Allgemeinwissen, Lehre) (Tulving & Markowitsch, 1998). Das episodische und das semantische Gedächtnis werden zum deklarativen Gedächtnis mit funktionalen Anteilen im medialen Temporallappen, hier besonders im Hippocampus, entorhinalen, parahippocampalen und perirhinalen Kortex, zusammengefasst (Squire & Zola, 1998).

Nach heutigem Wissensstand ist das episodische Gedächtnis nicht auf ein bestimmtes Areal festzulegen, sondern umfasst verschiedene (sub-)kortikale Regionen, die für das Beibehalten und Erneuern von Informationen sowie für mentale Erfahrungen zuständig sind (Tulving, 2002). Bei dem Versuch, mithilfe der Positronenemissionstomografie (PET) dem episodischen Gedächtnis bestimmte Areale zuzuordnen, finden sich im Temporal- und im Frontallappen spezifische, wichtige Funktionen (Tulving, 2002). Das SPI-Modell (serial encoding – parallel storage – independent retrieval) ordnet dem episodischen Gedächtnis Netzwerke des Assoziationskortex und das limbische System als wichtige Abspeicherungsorte zu (Tulving & Kroll, 1995). In einer neueren Studie konnten anhand von funktionalen MRT-Aufnahmen der entorhinale Kortex, der Hippocampus, der vordere und mittlere präfrontale Kortex, der linke untere parietale Kortex, der hintere cinguläre Kortex und der Precuneus mit Funktionen des episodischen Gedächtnisses assoziiert werden (Bastin *et al.*, 2012).

Besonders wichtig für das episodische Gedächtnis ist ein intakter Hippocampus (Tulving & Markowitsch, 1998; Vargha-Khadem *et al.*, 1997) und ein funktionierendes Frontalhirn (Levine *et al.*,

1998), da eine signifikante Beziehung zwischen der Menge grauer Substanz in frontalen und medial-temporalen Arealen und der Gedächtnisfunktion besteht (Chang *et al.*, 2010).

LKS-Patienten zeigen im Allgemeinen Defizite im episodischen Gedächtnis im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe (Perri, Carlesimo, Serra, Caltagirone, & Early Diagnosis Group of the Italian Interdisciplinary Network on Alzheimer's, 2005). Bei der Suche nach einem geeigneten Test zur Darstellung der episodischen Gedächtnisfunktion innerhalb der extensiven Testbatterie erwies sich die Wiederholung von Wortlisten (freie und verzögerte Wiederholung) als ein sensitives Testsystem (90 %) für die AD. Sie korreliert mit dem episodischen Gedächtnis und Veränderungen im medialen Temporallappen (Sensitivität = 68 %; Spezifität = 69 %) (Sarazin *et al.*, 2007). Bei amnestischen LKS-Patienten ist der mediale Temporallappen (verglichen mit gesunden Kontrollgruppen) atrophiert, wodurch eine schlechte Informationsspeicherung bei ihnen verursacht wird (diese zeigt sich in verschlechterten Testwerten für freie Wiederholung).

Bei den an AD erkrankten Patienten sind zusätzlich auch die frontalen Areale betroffen (freie und verzögerte Wiederholung beeinträchtigt); dies wird als mögliche Unterscheidung zwischen LKS und AD vorgeschlagen (Sarazin *et al.*, 2007). Eine Verschlechterung der freien und verzögerten Wiederholung und der Index der Sensitivität für Stichwort-Effekte können die Diagnose bereits fünf Jahre vor Ausbruch der Erkrankung vorhersagen (Sarazin *et al.*, 2007). Die Verschlechterung ist aber nur dann spezifisch für LKS/AD, wenn eine Beeinträchtigung der Lerneffekte vorliegt. Bei vorhandenem gutem Lerneffekt können die schlechten Testergebnisse auch durch eine Depression bedingt oder altersspezifisch sein (Reischies, Schaub, & Schlattmann, 1996).

Grundsätzlich sind multiple Testungen am sensitivsten (Perri *et al.*, 2005; Rabin *et al.*, 2009), wie sie zum Beispiel mit den fünf verschiedenen Untertests des „California Verbal Learning Test“ (CVLT) durchgeführt werden, dessen Gesamtwert zur akkuratesten Abgrenzung zwischen LKS und der gesunden Kontrollgruppe dient (Rabin *et al.*, 2009). Die verzögerte Wiederholung (delayed recall) ist ein Untertest des CVLT und testet die Fähigkeit der Speicherung und des späteren Wiederabrufs von Informationen; er gibt somit Informationen über den Zustand des episodischen Gedächtnisses (Rabin *et al.*, 2009). Der „Delayed Recall“ liefert zwar auch Informationen zur Unterscheidung zwischen Gesunden und LKS-Patienten, dient aber in erster Linie zur Differenzierung innerhalb der Gruppe von LKS-Patienten bezüglich einer möglichen Progression zur AD (Rabin *et al.*, 2009). Dies ist möglich, weil in diesem Test die LKS-Patienten besser abschneiden als die Alzheimer-Patienten, im Gegensatz zum Untertest der Wiedererkennung, in dem beide Patientengruppen ähnlich schlechte Werte aufweisen (Perri *et al.*, 2005).

Die Bedeutung des „Verbal Long Delay Free Recall“ zur Diagnostik in LKS- und AD-Patienten zeigen frühere Studien mit CVLT-Testergebnissen: (richtig wiederholte Wörter)/M

Kontrollgruppe = $11,8 \pm 2,4$ (SD), $M_{MCI} = 6,1 \pm 4,1$ (SD) und $M_{Alzheimer} = 0,6 \pm 1,3$ (SD) (Ribeiro *et al.*, 2007) (Abb. 1).

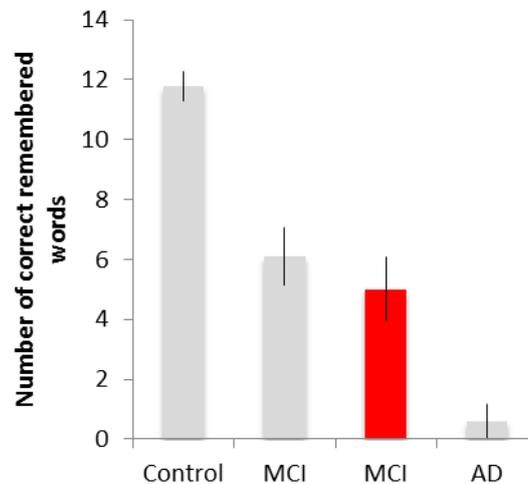


Abb. 1. CVLT-4-Testergebnisse (Ribeiro, grau: Control $N = 92$, MCI $N = 70$, AD $N = 21$; KI Querschnittsdaten, rot: $N = 62$).

In einer weiteren Studie wird eine Kombination des MMSE-Tests (Mini Mental State Examination) und des CVLT-LDTC („California Verbal Learning Test Long Delayed Total Recall“) als Prädiktor der Einschätzung einer Progression zur AD getestet (Pozueta *et al.*, 2011). Die Autoren konnten zeigen, dass eine Verschlechterung im MMSE und des Gesamtwerts der verzögerten Wiederholung signifikante Anzeichen für ein verschlechtertes episodisches Gedächtnis und eine aLKS sind. Im Vergleich verschiedener Testverfahren zur Messung des episodischen Gedächtnisses zeigte nur der CVLT signifikante Werte für die Frühdiagnostik von LKS-Patienten in einer multivariablen Cox-Regressionsanalyse (Silva *et al.*, 2012). Daher ist der „Verbal Long Delayed Free Recall“ (CVLT 4) der bevorzugte Test zum Auffinden von Beeinträchtigungen im episodischen Gedächtnis (Perri *et al.*, 2005; Small, Fratiglioni, Viitanen, Winblad, & Backman, 2000) und ein Prädiktor einer Progression zur AD in der LKS-Gruppe (Silva *et al.*, 2012; Tabert *et al.*, 2006). In der vorliegenden Arbeit sollte der Frage nachgegangen werden, inwiefern das neuropsychologisch gemessene episodische Gedächtnis neben den bekannten Strukturen des medialen Temporallappens mit strukturellen Maßen in der Kernspintomographie korreliert.

1.3 Messung der globalen kortikalen Dicke und des hippocampalen Volumens als Prädiktor für eine leichte kognitive Störung (LKS)/Alzheimer-Demenz (AD)

Zur Bestimmung der kortikalen Dicke oder des (sub-)kortikalen Volumens der Gehirne werden T1-gewichtete MRT-Aufnahmen und ein Programm zur Bestimmung der Grenzen zwischen weißer und grauer Hirnsubstanz benötigt (Nho *et al.*, 2012; Petersen *et al.*, 2001). Diese Art der Diagnostik dient dem Auffinden von Atrophien im Volumen des früh degenerierenden Gehirnareals im medialen

Temporallappen inklusive des Hippocampus und des entorhinalen Kortex zur frühzeitigen Erkennung AD-typischer Veränderungen (Caselli & Reiman, 2013; Fischl *et al.*, 2002; Nho *et al.*, 2012; Petersen *et al.*, 2001; Yao *et al.*, 2012). In der Literatur finden sich Ergebnisse, die eine Messung der kortikalen Dicke in Alzheimer-spezifischen Regionen und die Einteilung in daraus resultierende unterschiedliche Gruppen (AD-Patienten, präklinische AD-Patienten und gesunde Kontrollgruppe) zeigen (Dickerson, Wolk, & Alzheimer's Disease Neuroimaging, 2012). Eine Zusammenstellung findet sich in Tabelle 1.

Tabelle 1

Verlust der kortikalen Dicke und die Auswirkung auf kognitive Funktionen, insbesondere auf das episodische Gedächtnis

Autor/ Jahr/ Journal	Studien- Typ	Studien- Gruppe	Ergebnisse
01	Q/H	HC N = 23 LKS N = 23	Abnahme der kortikalen Dicken im kaudalen mittelfrontalen Areal steht im Zusammenhang mit exekutiven Dysfunktionen.
02	Q/H	HC N = 222 LKS N = 358	LKS-Patienten mit geringer Leistung in Exekutivfunktionen zeigen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe und zu LKS-Patienten mit hoher Leistung in Exekutivfunktionen eine Degeneration der kortikalen Dicke präfrontal und im hinteren Gyrus cinguli, beides in Korrelation zu verschlechterten episodischen Gedächtnisfunktionen.
03	Q/H	HC N = 22 LKS N = 44	Der Verlust der kortikalen Dicke im medialen Temporallappen (MTL) steht in Verbindung mit verschlechterten Gedächtnisfunktionen.
04	Q/H	HC N = 47 LKS N = 78 AD N = 36	Bei LKS-Patienten besteht eine Verbindung zwischen der Abnahme der kortikalen Dicke im entorhinalen Kortex und Precuneus mit der verschlechterten Fähigkeit zum Lernen. In AD-Patienten bestehen Korrelationen zwischen der Degeneration der kortikalen Dicke im hinteren Gyrus cinguli und der verminderten Lernfunktion. Die schlechtere Wiedererkennungsfunktion scheint mit dem Verlust an kortikaler Dicke im parahippocampalen Areal zusammenzuhängen.
05	Q/H	HC N = 18 LKS N = 18	Korrelation zwischen der Atrophie der kortikalen Dicke in Arealen die dem episodischen Gedächtnis zugeordnet werden und der verschlechterten Gedächtnisfunktion.
06	Q/H	HC N = 226 LKS N = 396 AD N = 188	Eine Abnahme der kortikalen Dicke im lateralen/medialen Temporallappen geht einher mit schlechterer Gedächtnisfunktion; unter Ausschluss der beeinflussenden Exekutivfunktion korrelieren parietale, temporale und frontale Atrophien mit vermehrter Gedächtnisdysfunktion.
07	Q/C	HC N = 34 LKS N = 62 AD N = 42	Alle gefundenen Abnahmen der kortikalen Dicke befinden sich in der linken Hemisphäre, und zwar im medialen Temporallappen (fortgeschrittene Degeneration, mögliches frühes Diagnosekriterium im MRT), im Parietal- und im Frontallappen beim Vergleich von Gesunden mit LKS-Patienten. Im lateralen Temporallappen zeigte sich ein vermehrter Verlust der kortikalen Dicke zwischen LKS- und AD-Patienten als ein mögliches Differenzierungskriterium.

			Insgesamt ist eine Abnahme der kortikalen Dicke im entorhinalen Kortex beim Vergleich der Kontrollgruppe mit LKS- und AD-Patienten zu sehen. Die präfrontale Degeneration führt zu Gedächtnisstörungen.
08	L/C	HC N = 20 LKS N = 25	Eine Degeneration der kortikalen Dicke im entorhinalen (+ Neocortices) und subicularen Kortex steht in Verbindung mit schlechterer Gedächtnisverschlüsselung von neuen Erinnerungen über die Zeit (zwei Jahre), zeigt aber keine Korrelation zu verzögerten Gedächtnistests (delayed memory).
09	L/C	AD N = 159	Präklinische AD-Patienten zeigen vermehrte Pathologien der kortikalen Dicke in Alzheimer-typischen Arealen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe (drei Jahre Beobachtung), ein möglicher Prädiktor einer AD-Entwicklung.
10	L/H	LKS N = 307	Der Biomarker der kortikalen Dicke hat eine 50 % höhere Wahrscheinlichkeit, eine AD-Progression vorherzusagen, als andere Marker und wird in Kombination mit neuropsychologischen Tests als ein möglicher Prädiktor diskutiert (Daten aus vier Jahren Beobachtung).
11	L/C	HC N = 20 LKS N = 45	Beim Vergleich zwischen stabilen und progressiven LKS-Patienten zeigte sich in der progressiven Gruppe eine Atrophie der kortikalen Dicke im medialen Temporallappen (MTL), im frontalen Areal und im Gyrus cinguli. Während der Progression von LKS zur AD wurde ein Verlust der kortikalen Dicke im rechten vorderen Gyrus cinguli und im MTL gefunden. Die Korrelation zwischen der Abnahme der kortikalen Dicke im rechten vorderen Gyrus cinguli und einer Dysfunktion im episodischen Gedächtnis (Gedächtnisabruf) erwies sich als ein guter Prädiktor für die Progression zur AD (Sensitivität = 87,5 %).
12	Q/C	HC N = 11	Atrophien in frontalen und parietalen Arealen korrelieren mit geringerem Arbeitsgedächtnis, was sich wiederum auf die Verschlüsselung im episodischen Gedächtnis auswirkt.
13	Q/C	HC N = 17	Der linke ventrolaterale, präfrontale Kortex beeinflusst den semantischen Zugang beim Verschlüsseln von Gedächtnisinhalten.
14	L/H	HC N = 26 LKS N = 98 AD N = 21	Das Ergebnis dieser Studie zeigt eine rechtsseitige frontale und temporale Degeneration korrelierend mit einem verminderten MMSE-Wert und einem erhöhten Bildungsgrad der Patienten. Beim Vergleich der stabilen mit den progressiven aLKS-Patienten zeigen Zweitere eine verstärkte Atrophie in frontalen, temporalen und parietalen Arealen anhand dessen man möglicherweise die Progression zur AD Jahre vorher bestimmen könnte.
15	Q/H	HC N = 14 AD N = 14	Bei fortgeschrittener Demenz kommt es zu vermehrten Degenerationen der frontalen und okzipitalen Areale.

L = Longitudinal-Studie, Q = Querschnitts-Studie, H = Hospital, C = Bevölkerung, AD = Alzheimer-Demenz, Dem = (allg.) Demenz, LKS = leichte kognitive Störung, HC = gesunde Kontrollgruppe. 01 = (Grambaite et al., 2011); 02 = (Chang et al., 2010); 03 = (Walhovd et al., 2009); 04 = (Walhovd et al., 2010); 05 = (Fjell et al., 2008); 06 = (Nho et al., 2012); 07 = (Singh et al., 2006); 08 = (Burggren et al., 2011); 09 = (Dickerson et al., 2012); 10 = (Gross et al., 2012); 11 = (Peters, Villeneuve, & Belleville, 2014); 12 = (Chamod & Petrides, 2007); 13 = (Otten & Rugg, 2001), (Logan, Sanders, Snyder, Morris, & Buckner, 2002); 14 = (Julkunen et al., 2010); 15 = (Rusinek et al., 1991), (Teipel et al., 2013);

Die kortikale Dicke des Gehirns ist für verschiedene Funktionen des Menschen relevant. Während frontale Areale wichtig sind für Exekutivfunktionen (Chang *et al.*, 2010; Grambaite *et al.*, 2011), ist der Temporallappen, insbesondere der mediale und entorhinale Anteil, entscheidend für die (episodische) Gedächtnisfunktion (Burggren *et al.*, 2011; Chamod & Petrides, 2007; Fjell *et al.*,

2008; Logan *et al.*, 2002; Nho *et al.*, 2012; Otten & Rugg, 2001; Walhovd *et al.*, 2009; Walhovd *et al.*, 2010). Insgesamt dient eine Abnahme der kortikalen Gesamtdicke des Gehirns als ein möglicher Prädiktor einer Entwicklung der AD oder zur Unterscheidung zwischen Gesunden und AD-/LKS-Patienten (Dickerson *et al.*, 2012; Gross *et al.*, 2012; Peters *et al.*, 2014; Singh *et al.*, 2006). Bei fortgeschrittener Erkrankung dehnt sich die Degeneration auch auf okzipitale Areale aus (Rusinek *et al.*, 1991; Teipel *et al.*, 2003). Neben der kortikalen Dicke hat auch das hippocampale Volumen Einfluss auf kognitive Funktionen. Eine Zusammenfassung verschiedener Arbeiten zu diesem Thema findet sich in Tabelle 2.

Tabelle 2

Verlust an hippocampalem Volumen und dessen Auswirkung auf kognitive Funktionen, insbesondere auf das episodische Gedächtnis

Autor/ Jahr/ Journal	Studien- Typ	Studien- Gruppe	Ergebnisse
01	Q/H	HC N = 214 LKS N = 139 Dem N = 69	Eine Abnahme des hippocampalen Volumens führt zu einer schlechteren Exekutivfunktion, was episodische Gedächtnisdysfunktionen zur Folge hat.
02	Q/H	HC N = 25 aLKS-MD N = 14 aLKS-SD N = 20	In aLKS-MD (multiple domain) zeigt sich ein vermehrter Volumenverlust im linken Hippocampus im Vergleich zu den anderen Gruppen, während es hier keine Unterschiede zwischen aLKS-SD (single domain) und der gesunden Kontrollgruppe gab; mögliche Erklärung: aLKS-MD könnte eher als prodromale Vorstufe von einer AD zu werten sein.
03	Q/H	HC N = 244 LKS N = 142 Dem N = 88	Sowohl Degenerationen im totalen als auch im hippocampalen Volumen zeigen Korrelationen mit schlechteren Ergebnissen in Tests zu alltäglichen kognitiven Aufgaben. Das abnehmende episodische Gedächtnis und die Volumenatrophie des Hippocampus sind bei Demenz- und LKS-Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe verstärkt.
04	Q/H	aLKS N = 13 sLKS N = 22	Im Vergleich der amnestischen (a) und stabilen (s) LKS-Patienten zeigte sich ein Unterschied im verstärkten Volumenverlust des linken Hippocampus bei aLKS-Patienten. Dies stellt somit einen möglichen Prädiktor zur Progression hin zur AD dar.
05	Q/H	HC N = 29 LKS N = 21 AD N = 12	Eine Volumenatrophie im vorderen Hippocampus geht mit Verlust an verbalen episodischen Gedächtnisfunktionen einher, was eine Möglichkeit sein kann, neuropsychologische Tests und hippocampalen Volumenverlust als Faktoren zur Prädiktion oder Frühdiagnostik einer LKS und AD zu nehmen.
06	Q/C	HC N = 29 LKS N = 32	Ein reduziertes hippocampales Volumen hängt signifikant mit Defiziten im assoziativen Gedächtnis zusammen.
07	Q/H	HC N = 17 LKS	Unter anderem beeinflusst der Verlust von hippocampalem Volumen das nun schlechtere Abschneiden in Tests für das

		N = 17 AD N = 17	episodische Gedächtnis, was vielleicht zur Frühdiagnostik einer Progression von einer LKS zur AD dienen kann.
08	L/H	HC N = 91 aLKS N = 72	Eine Atrophie des Hippocampusvolumens plus Degenerationen entweder im Ventrikel- oder im Gesamtvolumen (innerhalb von zwei Jahren) dienen als mögliche Prädiktoren der Progression von einer LKS zur AD.
09	L/H	LKS N = 80	Amnestische LKS-Patienten mit erniedrigtem Hippocampusvolumen neigen eher zur Progression von einer LKS zur AD (gemittelt nach 32,6 Monaten). Es zeigte sich eine Korrelation des hippocampalen Volumens mit den Ergebnissen im „Disability Rating Scale Test“ (DRS) und dem „Free and Cued Selective Reminding Test“ (FCSRT) – „Verbal Total Free Recall Test“.
10	L/H	LKS N = 211	Eine Verbindung zwischen hippocampalem Volumenverlust und dem verschlechterten Arbeitsgedächtnis wurde nach 5,5 Jahren Beobachtung festgestellt, ein möglicher früher Prädiktor zur Entwicklung einer AD.
11	Review		Das hippocampale Volumen und insbesondere der mediale Temporallappen korrelieren mit der Funktion des episodischen Gedächtnisses.
12	L/C	HC N= 20 LKS N = 25	Ein verringertes Volumen im medialen Temporallappen geht einher mit einer geringeren kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit.
13	Meta	HC N = 382 LKS N = 365 AD	Atrophie im medialen Temporallappen (Hippocampus + Amygdala) ist unterschiedlich ausgeprägt bei Gesunden, aLKS- und AD-Patienten, bei aLKS besonders linker Hippocampus.
14	Q/H	AD N = 146	Anhand des fürs episodische Gedächtnis spezifischen AVLTL korreliert hippocampale Volumenatrophie mit Gedächtnisdysfunktionen; im MTL ⇔ immediate Recall, im gesamten Hippocampus ⇔ delayed Recall.
15	Q/H	HC N=226 LKS N = 396 AD N=188	Eine Atrophie vom Hippocampusvolumen korreliert mit einer schlechteren Gedächtnisfunktion.
16	Q/H	HC N = 23 FTD N = 19 AD N = 22	AD-Patienten zeigen eine vermehrte Atrophie des bilateralen Parietallappens und des Precuneus im Gegensatz zu FTD-Patienten auf, was ein mögliches Differenzierungskriterium für eine mögliche beginnende AK sein kann.
17	Q/H	HC N = 206 LKS N = 339 AD N = 148	In dieser Studie wurden die grauen Substanzdichte, die kortikale Dicke und das hippocampale Volumen der Teilnehmer vor und nach einem Jahr im Verlauf bestimmt und verglichen. Eine Atrophie im Bereich des medialen Temporallappens ist der früheste Marker einer beginnenden AK und anhand der Abnahme des hippocampalen Volumens (li > re) lassen sich Rückschlüsse auf eine mögliche Progression tätigen.
18	Q/H	HC N = 99 aLKS N = 106 AD N = 120	Diese Studie vergleicht AD-Patienten mit Gesunden und aLKS-Patienten und zeigt in Ersteren eine verstärkte Degeneration im entorhinalen Areal sowie im Gesamt- und Hippocampusvolumen. Die entorhinale Degeneration korreliert mit verminderten Werten in Neuropsychologischen Tests (MMSE, ADAS-Cog., CDR), einem erhöhten Schweregrad und einer vermehrten kognitiven Funktionsabnahme.

19	Q/H	HC N = 18 aLKS N = 16 AD N = 18	Beim Vergleich zwischen aLKS- und AD-Patienten besitzen Erstere eine schlechtere Knoten-Zentralität in der Amygdala als diagnostisches, differenzierendes Kriterium.
20	L/H	aLKS N = 223	Das Ergebnis dieser Studie ist, dass ein erhöhtes Volumen sowohl der Amygdala als auch des Hippocampus prognostisch positiv sind für eine mögliche Regression einer aLKS.

L = Longitudinal-Studie, Q = Querschnitts-Studie, H = Hospital, C = Bevölkerung, AD = Alzheimer-Demenz, Dem = (allg.) Demenz, (a)LKS = (amnestische) leichte kognitive Störung, HC = gesunde Kontrollgruppe, FTD = Frontal-Temporale Demenz. 01 = (Parks et al., 2011); 02 = (Li, Zheng, Zhang, Zhou, Ma, Chen, Shu, Zhang, et al., 2013); 03 = (Farias et al., 2013); 04 = (Douaud et al., 2013); 05 = (Leube et al., 2008); 06 = (Atienza et al., 2011); 07 = (Jhoo et al., 2010); 08 = (Jack et al., 2005); 09 = (Jack et al., 1999); 10 = (Fleischman et al., 2013); 11 = (Squire, Stark, & Clark, 2004); 12 = (Burggren et al., 2011); 13 = (Shi, Liu, Zhou, Yu, & Jiang, 2009), (Franko, Joly, & Alzheimer's Disease Neuroimaging, 2013), (Menezes, Andrade-Valenca, & Valenca, 2013); 14 = (Wolk, Dunfee, Dickerson, Aizenstein, & DeKosky, 2011); 15 = (Nho et al., 2012); 16 = (Du et al., 2007); (Good et al., 2002); 17 = (Risacher et al., 2009); 18 = (Velayudhan et al., 2013); 19 = (Liu et al., 2012); 20 = (Sachdev et al., 2013);

Alle aufgelisteten Arbeiten beschäftigen sich mit dem hippocampalen Volumenverlust im Zusammenhang mit der AD und deren Prodromalstadien. Ein geringeres Volumen korreliert mit einem verschlechterten assoziativen Gedächtnis (Atienza *et al.*, 2011) und geringeren Exekutivfunktionen (Parks *et al.*, 2011). Desweiteren beeinflusst es das episodische Gedächtnis der AD-Patienten (Farias *et al.*, 2013; Jhoo *et al.*, 2010; Leube *et al.*, 2008) und kann möglicherweise auf ein Prodromalstadium (Douaud *et al.*, 2013; Jack *et al.*, 2005; Jhoo *et al.*, 2010; Leube *et al.*, 2008; Li, Zheng, Zhang, Zhou, Ma, Chen, Shu, & Zhang, 2013) oder dessen Progression zu einer AD hinweisen (Jack *et al.*, 1999). Dies zeigt sich in einer Korrelation des fürs episodische Gedächtnis spezifischen „Auditory Verbal Learning Test“ (AVLT; immediate und delayed recall) mit Atrophien im Temporallappen (Wolk *et al.*, 2011). Die entorhinale Degeneration in AD-Patienten führt auch zu vermehrter kognitiver Funktionsabnahme, gezeigt in schlechteren Ergebnissen der Neuropsychologischen Tests (MMSE, ADAS-Cog., CDR) (Velayudhan *et al.*, 2013). Im Gegenzug spricht aber ein erhöhtes Volumen des Hippocampus und der Amygdala für ein prognostisch günstiges Zeichen einer aLKS mit einer möglichen Regression (Sachdev *et al.*, 2013).

1.4 Zusammenhang zwischen der Abnahme der kortikalen Dicke und des Hippocampusvolumens mit neuropsychologischen Dysfunktionen

Diese kortikalen und hippocampalen Atrophien sind einerseits mögliche Prädiktoren einer beginnenden demenziellen Erkrankung, führen aber auch zu zahlreichen neuropsychologischen Dysfunktionen der Betroffenen. Einige Arbeiten zu Korrelationen zwischen Dysfunktion und Atrophien sind zu Beginn in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3

Neuropsychologische Dysfunktionen auf Grund von kortikalen und hippocampalen Atrophien

Autor/ Jahr/ Journal	Studien- Typ	Studien- Gruppe	Ergebnisse
01	L/H	HC N = 99 LKS N = 109	Dies ist Hauptstudie dieses Abschnitts mit nachgewiesenen Degenerationen im MTL, oberen Temporallappen, temporopolar, präfrontal, parietal in aLKS-Patienten und Gesunden nach 2 Jahren, die in weiteren Studien erklärt werden. Diese Degenerationen im linken Temporallappen, die linke Hemisphäre ist bei aLKS-Patienten häufiger betroffen, gehen einher mit einem erniedrigten MMSE-Wert.
02	Q/C		Atrophien in der linken Hemisphäre führen zu einer Verschlechterung im Sprachverständnis, in logischen Analysen und in der Kurzzeit-Hör-Sprach-Erinnerung.
03	Q/C		Eine Abnahme des linksseitigen parahippocampalen Volumens führt zu einer geringeren visuellen Gedächtnisverschlüsselung und einer schlechteren Verbindung zum limbischen System.
04	Q/H		Degenerationen im rechten oberen Temporallappen beeinflussen das Wernicke-Zentrum und somit das Verständnis der gehörten und geschriebenen Sprache sowie die soziale Auffassung.
05	Q/C		Verluste in den limbischen Arealen des Gehirns führen zum erschwerten Erlernen strategischer Aufgaben.
06	Meta		Atrophien in präfrontalen und präzentralen Arealen korrelieren mit dem Planen und Ausführen von Bewegungen und dem Sozialverhalten der betroffenen Patienten.
07	Q/C		Volumenabnahmen im medialen und unteren Temporallappen gehen einher mit einer schlechteren Gesichtswiedererkennung.
08	Tiere	Affen	Eine Degeneration im MTL verringert die komplexe visuelle Auffassung und führt damit zur schlechteren Repräsentation komplexer Objekte.
09	Q/H	HC, LKS, AD	Parietale Atrophien in aLKS-Patienten führen zu Verlusten in somatosensorisch und somatosensorisch-assoziierten Bereichen.
10	Q/H	HC N = 16 aLKS N = 14	Ein verringertes Volumen in subkortikalen Arealen, insbesondere in der Amygdala, führen zum Verlust von Wortassoziationen und semantischer Gesundheit.

L = Longitudinal-Studie, Q = Querschnitts-Studie, H = Hospital, C = Bevölkerung, AD = Alzheimer-Demenz, Dem = (allg.) Demenz, LKS = leichte kognitive Störung, HC = gesunde Kontrollgruppe, Meta = Metaanalyse. 01 = (Yao et al., 2012); 02 = (Cabeza, 2002); 03 = (Yao et al., 2011); 04 = (Penniello et al., 1995); 05 = (Johnson, Vogt, Kim, Cotman, & Head, 2004); 06 = (Yang & Raine, 2009); 07 = (Courtney, Ungerleider, Keil, & Haxby, 1997; Wang et al., 2009); 08 = (Chelazzi, Miller, Duncan, & Desimone, 1993); 09 = (Mapstone, Steffenella, & Duffy, 2003); 10 = (Gardini et al., 2013);

Zusammengefasst kann festgehalten werden, dass die Abnahme der kortikalen Dicke und eine Volumenatrophie in Hippocampus und Amygdala sowohl zu Problemen im episodischen Gedächtnis, als auch zu einigen Dysfunktionen und Problemen in verschiedenen anderen, oben genannten Gehirnarealen, angefangen bei der Progression der milden kognitiven Störung bis hin zur AD, führen.

Zur Messung der kortikalen Dicken und den folgenden Analysen verwenden wir das Programm FreeSurfer. FreeSurfer ist als Analyseverfahren topologisch korrekt (weniger als 0,25 mm Ungenauigkeit (Fischl, 2012)) und ist in der Lage, mögliche auftretende Artefakte und Gewebevariabilitäten zu behandeln oder zu beheben. Beim direkten Vergleich der automatisch gemessenen kortikalen Dicke und post-mortem Biopsie-Messungen zeigte sich eine Maximaldiskrepanz von 0,5 mm durch verschiedene beeinflussende Faktoren wie individuelle Variabilität, MRT-Artefakte, präzise Lokalisation der Messung und Fixationseffekte (Fischl & Dale, 2000). Das Verfahren ist sowohl neurobiologisch (in der Psychologie und Psychiatrie zur Diagnostik) als auch klinisch (zur [Früh-]Diagnostik von Demenzen, zum Beispiel bei Prädiktion von LKS zu AD, sowie bei zerebralvaskulären Erkrankungen) von Bedeutung und die Möglichkeiten/Verfahren sind durch zahlreiche Studien validiert (Dickerson *et al.*, 2008; Fischl & Dale, 2000; Han *et al.*, 2006; Kuperberg *et al.*, 2003; Rosas *et al.*, 2002; Wonderlick *et al.*, 2009).

Eine Möglichkeit einer Kombination von Bildgebungsparametern besteht darin, das gemessene Volumen und die gemessene kortikale Dicke im MRT in eine Verbindung mit der episodischen Gedächtnisfunktion zu bringen.

1.5 Messung der kortikalen Dicke und des hippocampalen Volumens in Korrelation zu Gedächtnisfunktionen in einer longitudinalen Analyse.

Die Entwicklung der longitudinalen Analysen von anatomischen Veränderungen anhand von MRT-Aufnahmen und möglichen Korrelationen zu neuropsychologischen Tests geht im Wesentlichen auf die qualitativ hochwertigen Longitudinalaufnahmen (zu 97 % akkurat) der ADNI-Studie zurück (Simmons *et al.*, 2009) und wird durch die Entwicklung longitudinaler Analyseverfahren in der FreeSurfer-Software unterstützt (Reuter, Schmansky, Rosas, & Fischl, 2012). Hierbei ist es sinnvoll, die kortikalen Dickenmessungen nicht normalisiert zu verwenden und die Volumenwerte mithilfe des intrakraniellen Volumens zu normalisieren, um beides dann in multivariablen Analysen einzusetzen (Westman, Aguilar, Muehlboeck, & Simmons, 2013).

Auf der Grundlage dieser Ergebnisse aus früheren Veröffentlichungen wurde auch in der vorliegenden Arbeit anhand der Patientengruppe aus aLKS-Patienten eine longitudinale Analyse von kortikalen Dickengenerationen und hippocampalen Volumenatrophien in Korrelation zu Ergebnissen des „Verbal Long Delayed Free Recall“ durchgeführt, um mögliche prädiktive oder (früh-)diagnostische Faktoren herauszufiltern. Neue Ansätze der vorliegenden Studie sind im Folgenden aufgezählt.

1. Die meisten Studien bezüglich der Messung der kortikalen Dicke und deren Assoziationen verwenden Sammelwerte (composite-scores) (Nho *et al.*, 2012), aber nicht speziell den „Long

Delayed Free Recall“ (Delayed Recall ist ein wichtiger Prädiktor bei der Entwicklung der AD, siehe Kapitel 1.2), der hier Anwendung findet.

2. Hier werden möglicherweise relevante kortikale Atrophien auch außerhalb des MTL betrachtet , während sich frühere Studien (z.B. (Burggren *et al.*, 2011)) auf den medialen Temporallappen (MTL) fokussieren.
3. Hier wird das vermutete Prodromalstadium der AK untersucht, die aLKS. Die Relation kortikaler Veränderungen zum Delayed Recall bei AD-Patienten ist beschrieben (Wolk *et al.*, 2011).

Solange die hier angewendeten MRT-Messungen keine therapeutische Konsequenz haben, können diese rein als qualitative additional Diagnostik und zur Risikostratifizierung sowie in klinischen Studien dienen (Teipel *et al.*, 2013).

1.6 Ziele der vorliegenden Arbeit

Die vorliegende Arbeit baute auf einer 6-monatigen kognitiven Interventionsstudie auf (kognitive Testungen zu den Zeitpunkten 0 und 1). Es wurden die zu den Zeitpunkten 0 und 1 angefertigten kranialen MRT-Aufnahmen ausgewertet, um die Rolle regionaler kortikaler Atrophien und deren Auswirkung auf das episodische Gedächtnis bei der amnestischen leichten kognitiven Störung zu untersuchen. Hierzu werden zur Analyse sowohl Querschnitts- als auch Longitudinalanalysen verwendet.

Ziele

1. Charakterisierung und Einordnung von longitudinalen Veränderungen in Volumen und kortikaler Dicke der aLKS-Gruppe im Vergleich zur vorhandenen Literatur
2. Analysen von Korrelationen zwischen der kortikalen Dicke in Querschnittsdaten und neuropsychologischen Testergebnissen
3. Untersuchungen zu Assoziationen zwischen der kortikalen Atrophie in den Longitudinaldaten und neuropsychologischen Testergebnissen

2 Material und Methoden

2.1 Patienten

Für die Studie wurden insgesamt 88 Probanden mit einer leichten kognitiven Störung vom amnestischen Typ (aLKS; engl. „amnesic mild cognitive impairment“, aMCI) auf der Basis der überarbeiteten aktuellen Petersen-/ NINCDS-ARDA-Diagnosekriterien eingeschlossen. Die Rekrutierung der Probanden wurde im Zeitraum von Oktober 2009 bis Mai 2013 in der Gedächtnisambulanz des Instituts für Schlaganfall- und Demenzforschung, Klinikum der Universität München, durchgeführt. Die Diagnostik orientierte sich an den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN, 2009).

Es galten für die Studie folgende Ausschlusskriterien: eine akute neurologische/psychiatrische Erkrankung (z.B. Schlaganfall, Depressionen, Schädel-Hirn-Trauma, Epilepsie), eine starke Seh-/Hörbeeinträchtigung und eine dementielle Erkrankung (nach DSM-IV-Kriterien diagnostiziert). Zum Ausschluss einer Minderbegabung wurden im Mehrfach-Wortschatz-Test mindestens ein verbaler IQ von 85 und kein Besuch einer Sonderschule in der Kindheit vorausgesetzt. Weiterhin gab es folgende Kriterien: Die Patienten hatten einen Blutdruck in Ruhe $< 170/100$ mmHg (da ein zu hoher Blutdruck einen Risikofaktor darstellt (de Toledo Ferraz Alves, Ferreira, Wajngarten, & Busatto, 2010; Razay, Williams, King, Smith, & Wilcock, 2009)), ein unspezifisches Gedächtnistraining (z.B. an einer Volkshochschule) sollte mindestens zwei Monate zurückliegen, Medikamente (Antidepressiva, Neuroleptika, Antidementiva, Nootropika) sollten seit mindestens zwei Monaten vor Beginn und für die gesamte Dauer der Intervention in stabiler Dosierung eingenommen werden. Die Patienten durften vor der Studie an keinem anderen früheren wissenschaftlich evaluierten Gedächtnistraining teilgenommen haben. Die Gruppencharakteristika finden sich in Tabelle 4. Die Gründe für vorzeitigen Studienabbruch finden sich in Abbildung 2.

ApoE-Genotyp-Bestimmung

Da die $\epsilon 4$ -Allelvariante des ApolipoproteinE-Gens (ApoE) ein Risikofaktor für die Entwicklung einer AD darstellt (Blacker & Tanzi, 1998; Weiner *et al.*, 1999), wurden zu Beginn der Studie Blutproben von allen Patienten von der Abteilung „Molekulare und klinische Neurologie“ (Herr Prof. D. Rujescu) in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitäten München (LMU) und später Halle auf diesen Risikofaktor hin getestet.

Tabelle 4*Beschreibung der Studiengruppe zum Zeitpunkt 0*

Variable	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum	Anzahl
Alter	73,2	5,7	60	87	N = 62
Schuljahre	11,1	1,9	8	13	N = 62
BMI (Visite 1)	24,6	3,6	17,7	33	N = 62
Gewicht (Visite1)	70,7	13,4	46	107	N = 62
Größe (Visite 1)	169,2	9,7	152	192	N = 62
Sys. RR (Visite 1)	144,5	22,2	92	189	N = 62
Dia. RR (Visite 1)	74,2	10,8	47	101	N = 62
Puls (Visite 1)	74,5	12,8	53	112	N = 62
BDI (Visite 1)	7,7	4,3	0	17	N = 62
BDI (Visite 2)	7,8	4,9	0	21	N = 61

BMI = Body-Mass-Index; BDI = Becks Depressions-Inventar; RR = Blutdruck; Sys. = systolisch; Dia. = diastolisch

2.2 KI (kognitive Interventions) -Studie

Die so rekrutierten Patienten erhielten ein 20-wöchiges Training im Rahmen der KI-Studie in der Gedächtnisambulanz des Institutes für Schlaganfall- und Demenzforschung im Klinikum Großhadern mit einer wöchentlichen Sitzung von 120 Minuten. Außerdem wurden neuropsychologische Testungen sowie strukturelle MRT (3D-T1, 3D-T2, T2-FLAIR [fluid attenuated inversion recovery], Gradientenecho, DTI [diffusion tensor imaging]) und funktionelle MRT in Ruhe (resting state) vor und nach der Intervention (zeitlicher Abstand ca. sechs Monate) durchgeführt.

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Rolle regionaler kortikaler Atrophien und deren Auswirkung auf das episodische Gedächtnis bei der amnestischen leichten kognitiven Störung. Für diese Untersuchung wurden die im Rahmen der KI-Studie erstellten MRT-Aufnahmen verwendet.

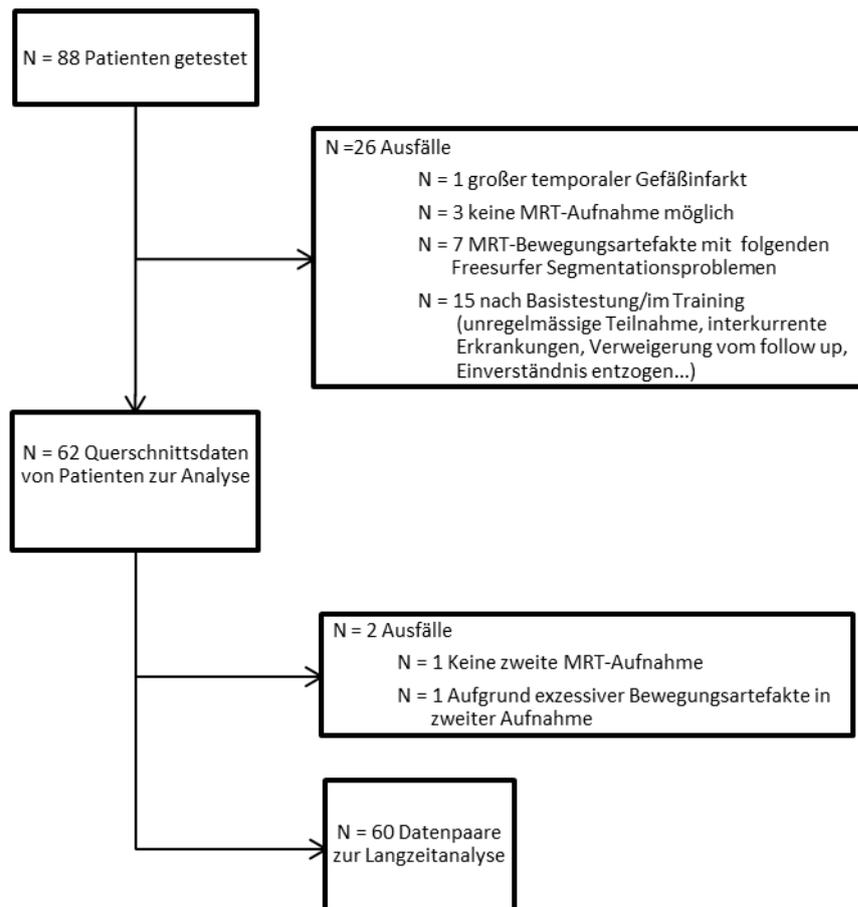


Abb. 2. Rekrutierungsprofil im Rahmen der KI (88 Patienten in der KI, 60 Patienten davon mit MRT Datenpaaren zur Langzeitanalyse, 28 Ausfälle)

2.3 Neuropsychologische Untersuchungsverfahren

A) Diagnostik aLKS

Die CERAD-NP-Testbatterie eignet sich zur Früherkennung der AK (Karrasch, Sinerva, Gronholm, Rinne, & Laine, 2005). Somit erfolgte die Ermittlung des kognitiven Status vor Beginn der Studie anhand von Tests aus dieser Testbatterie (Morris *et al.*, 1989). Patienten gelten als amnestisch beeinträchtigt, wenn sie in einem der vier Untertests zur Gedächtnisfunktion (1. Wortliste Gedächtnis, 2. Wortliste abrufen, 3. Wortliste wiedererkennen, Diskriminabilität [%] sowie 4. Savings Wortliste [%]) einen Wert erzielen, der mindestens 1,5 SD (Standardabweichung) unter der Norm liegt (Morris *et al.*, 1989). In der Probandengruppe fanden sich sowohl Patienten mit einem reinen Gedächtnisdefizit („single domain“) als auch Patienten mit einem kognitiven Defizit plus einem möglichen Gedächtnisdefizit (mindestens in einem weiteren CERAD-NP-Untertest ein Z-Wert $\leq 1,5$ SD) (Artero *et al.*, 2006).

Aufgrund der aktuellen Richtlinien der Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) gilt ein CDR-Wert (clinical dementia rating) $\leq 0,5$ als Diagnosekriterium für eine aLKS. In dieser Studie hatten 38 Patienten einen Wert von 0,5 und 24 weitere einen Wert von 0.

Eine weitere diagnostische neuropsychologische Testung zum Ausschluss einer möglichen Depression (Risikofaktor für die Entstehung der Alzheimer-Krankheit (Beck, Steer, Ball, & Ranieri, 1996)) der Patienten oder deren Symptome ist das „Beck Depressions Inventar“ (BDI). Ein Überschreiten des Cut-off-Wertes von 18 Punkten in diesem Test führte zum Ausschluss aus der Studie. In der Basistestung erreichte keiner der Probanden einen Wert über 18 Punkte, in der Abschlussvisite fanden sich zwei Patienten mit einem Wert über 18 (21 und 22) Punkte.

B) Bildung als Kovariable

Der Mehrfach-Wortschatz-Test B (MWT-B) erfasst die prämorbid verbale Intelligenz und wird zur Bestimmung der kognitiven Reserve, hier als Kovariable Bildung verwendet (Lehrl & Gallwitz, 1977). Als Cut-off-Wert wurde ein Wert von 85 angesetzt, der bei Unterschreiten ein Ausschlusskriterium aus der Studie darstellt. In dieser Studie erreichten die Patienten bei den Testungen folgende Werte: $M = 119 \text{ Punkte} \pm 14,5 \text{ (SD)}$.

C) Neuropsychologische Ergebnis-Variablen

Aufgrund des früh einsetzenden Verlusts an episodischen Gedächtnisinhalten bei LKS-Patienten benötigt man zur Diagnostik einen geeigneten Test mit möglichst spezifischen Merkmalen, hoher Sensitivität und Spezifität, hoher Zuverlässigkeit, guter Reproduzierbarkeit; er sollte nichtinvasiv, möglichst einfach durchführbar sein und geringe Kosten als Testkriterien aufweisen (Sarazin *et al.*, 2007).

„California Verbal Learning Test 4“ (CVLT 4; „Verbal Long Delayed Free Recall“)

Der Test besteht aus mehreren, nacheinander durchzuführenden Untertests anhand einer Wiederholungs- und einer Wiedererkennungs-Wortliste, welche auf dem „Auditory Verbal Learning Test“ (AVLT) basiert. Die zu untersuchende Person liest eine Liste A (Wiederholungsliste) mit 16 Nomen (Wortgruppen: Werkzeuge, Früchte, Kleidung, Gewürze und Kräuter) in 1-Sekunden-Intervallen in einer bestimmten, nicht geordneten Reihenfolge (Elwood, 1995). Sowohl die freie als auch die gestützte Wiederholung findet 5 Minuten nach dem Lesen der Liste („short delayed free/cued recall“) sowie nach 20 Minuten verzögert („long delayed free/cued recall“) statt (Elwood, 1995). Als Wert wird später die Anzahl der richtig wiederholten Wörter eingetragen. Um mögliche beeinflussende Störfaktoren weitestgehend zu vermeiden und eine Testgleichheit für alle Patienten zu erhalten, werden nur häufige und bekannte Nomen in den Wortgruppen verwendet.

Nach Abschluss dieser vier Testungen wird eine Wiedererkennungs-Liste mit insgesamt 44 Wörtern, inklusive Wörtern aus der Liste A, vorgelesen und der Proband muss angeben, welche Wörter zu Liste A gehören und welche nicht (Elwood, 1995). Der „California Verbal Learning Test“ (CVLT) misst nicht nur die Menge des Gelernten, sondern auch, wie gelernt wurde. Er enthält Inhalte aus der experimentellen kognitiven Psychologie wie zum Beispiel freie und gestützte (Untersucher gibt Wortgruppe vor) Wiederholung, Serien-Position-Effekte (mit Vorrang und Neuheit), semantische Cluster-Bildung, Intrusionen, Beeinflussung und Wiedererkennung (Elwood, 1995).

„Trail Making Test A“(TMT-A)

Der „Trail Making Test“ liefert Informationen über visuelles Suchen und Scannen, mentale Flexibilität und Exekutivfunktionen (Tombaugh, 2004). Der Proband muss im TMT-A Zahlen von 1 bis 25 in der richtigen Reihenfolge miteinander verbinden, die ungeordnet auf einem Zettel stehen. Gemessen wird die Zeit in Sekunden bis zum Vollenden der Aufgabe. Der TMT-A dient der Messung der Verarbeitungsgeschwindigkeit (Tombaugh, 2004). Der Cut-off-Wert beträgt 180 Sekunden. Die Anzahl der auswertbaren TMT-B Ergebnisse war aufgrund zahlreicher Zeitüberschreitungen zu gering. Daher wurde der TMT-B nicht in die Analyse eingeschlossen.

„Digit Span Backwards Test“(DSB)

Der „Digit Span Backwards Test“ misst die Kapazität des Probanden, sich genannte Zahlen zu merken und diese dann in umgekehrter Reihenfolge zu wiederholen (Schroeder, Twumasi-Ankrah, Baade, & Marshall, 2012). Wenn der Proband eine Zahlenreihe geschafft hat, wird eine neue Zahlenreihe mit einer zusätzlichen Zahl getestet, bis der Patient sein individuelles Maximum an wiederholbaren Zahlen erreicht hat. Dieser Maximalwert wird dann als Wert eingetragen. Der „Digit Span Backwards Test“ dient zur Beurteilung des Arbeitsgedächtnisses (Schroeder *et al.*, 2012).

In der folgenden Tabelle 5 sind die Ergebnisse zu den verschiedenen neuropsychologischen Testungen im Rahmen der KI-Studie zusammengefasst.

Tabelle 5

Beschreibung der neuropsychologischen Testergebnisse anhand der Longitudinalwerte

Variable	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum	Anzahl
CVLT 4 (Visite 1)	5,0	4,2	0	12	N = 60
CVLT 4 (Visite 2)	5,6	5,1	0	16	N = 60
TMT-A (Sek)(Visite 1)	55,7	15,8	27	86	N = 59
TMT-A (Sek)(Visite 2)	51,8	20,6	20	125	N = 59
DSB (Visite 1)	5,5	1,4	3	9	N = 60

DSB (Visite 2)	5,4	1,7	0	10	N = 59
Verbal IQ (MWT-B)	119	14,4	91	145	N = 60

CVLT 4 = California Verbal Learning Test/Verbal Long Delayed Free Recall; TMT-A = Trail Making Test A; DSB = Digit Span Backwards; MWT-B = Mehrfach-Wortschatz-Test

2.4 MRT-Datenerhebung

Die Bildgebungsdaten (MRT-Aufnahmen) wurden an einem 3-Tesla-MRT-Scanner Siemens Magnetom Verio mit 12-Kanal-Matrix-Kopfspule erhoben mit folgendem Protokoll (ca. 40 min Dauer): 3D-MPRAGE (T1-gewichtet, TR 2100ms, Voxelgröße 1 mm isovolumetrisch), T2-SPACE (T2-gewichtet, Voxelgröße 1mm isovolumetrisch), FLAIR (T2-gewichtet mit unterdrücktem Liquorsignal, Voxelgröße 0,43x0,43x3mm, 10% Schichtabstand), Gradientenecho (‘FLASH’, Voxelgröße 1x1x5mm, 10% Schichtabstand), Diffusion Tensor Imaging (DTI) (Voxelgröße 2 mm isovolumetrisch, 20 Diffusionsrichtungen, b-Wert 1000 s/mm²), blood oxygen level dependent (BOLD)‘ echo-planar imaging (TR = 3000 ms, Voxelgröße 3x3x4 mm, 120 Volumina). Die Erhebung der Bildgebungsdaten erfolgte in Kooperation mit Herrn PD Dr. med. Thomas Meindl und Frau Prof. Dr. med. Birgit Ertl-Wagner (Institut für Klinische Radiologie München, LMU). Zur Analyse der kortikalen Dicke und des hippocampalen Volumens wurden ausschließlich die T1-gewichteten Aufnahmen verwendet.

2.5 Datenanalyse

A) Z-Scores

Um eine Vergleichbarkeit und Standardisierung der Werte der verschiedenen neuropsychologischen Testungen (NPs) zu erhalten, die ja teilweise unterschiedliche Parameter messen und somit auch verschiedenste Ergebnisse ergeben, werden für die Analysen Z-Werte aus den Testwerten gebildet. Hierfür nimmt man den gemessenen Ausgangswert jedes Patienten, subtrahiert davon den Mittelwert (M) aller Patienten für diesen Test und teilt das Ergebnis durch die Standardabweichung (SD) aller Patienten für diesen Test.

$$\text{Z-Wert} = \frac{\text{individueller Patientenwert} - \text{Mittelwert aller Patienten}}{\text{Standard Abweichung von allen Patienten}}$$

B) SPSS

Die statistische Auswertung der neuropsychologischen Daten erfolgt mithilfe der SPSS-Software (vSPSS 21; IBM Corp. Released 2011. IBM Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk,

NY: IBM Corp.) und einem korrigierten Signifikanzniveau von $p < 0,05$. Als nicht-parametrisches Verfahren wird für numerische Daten mit nicht gegebener Normalverteilung der „Mann Whitney u-test“ verwendet (unter Kontrolle der Variablen Alter, Geschlecht und Bildung). Zum Vergleich der Gruppen innerhalb der Studie werden der parametrische „Student *t*-test“ und für die nichtparametrischen Daten der „Mann Whitney u-test“ und der „Wilcoxon signed rank test“ eingesetzt (z.B. in dieser Studie die Zusammenhänge der Basis- und Folge-Daten).

C) Analysen zu kortikalen Dicken und zu hippocampalen Volumina

Für alle MRT-Aufnahmen der 62 Patienten wird die Analysesoftware FreeSurfer (FS; Version 5.1) verwendet (Fischl, 2012). Mit diesem Verfahren lassen sich zum Beispiel das Volumen makroskopischer Areale wie der Hippocampi berechnen, Analysen basierend auf kortikalen faltbaren Mustern an- und vergleichen sowie Einteilungen in kortikale Areale anhand des Desikan-Atlas (Desikan *et al.*, 2006), Dickenkartierungen kortikaler grauer Substanz und die Rekonstruktion von Oberflächenmodellen des menschlichen zerebralen Kortex vornehmen (Fischl, 2012). Die Bearbeitung erfolgt durch eine quadratische, punktförmige Messung der kortikalen Dicke mit Festlegung der jeweiligen Intensität, wobei die Punkte untereinander wie Triangeln miteinander verbunden sind, um Eigen-Schnittpunkte zu verhindern (Fischl, 2012). Das generelle Verfahren dieser verarbeitenden Methode wurde schon in mehreren Publikationen und Präsentationen dargestellt; technische Details können dort nachgelesen werden (Dale, Fischl, & Sereno, 1999; Fischl & Dale, 2000; Fischl *et al.*, 2002; Fischl, Sereno, Tootell, & Dale, 1999; Fischl *et al.*, 2004).

Die Auswertung der neurostrukturellen Daten erfolgt mittels voxelbasierter, statistischer Verfahren. In erster Linie mit Hilfe genauer vertexweiser Analyse und dem atlasbasierten Verfahren als unterstützendes Verfahren. Die Quantifizierung des Volumens der „white matter hyperintensities“ (WMHs) wird mithilfe einer semiautomatisierten Segmentation unter Zuhilfenahme manueller Kontrolle/Korrekturen (Viswanathan *et al.*, 2010) ermittelt. Zudem werden Parameter wie das kraniale Gesamtvolumen („total cranial volume“), die kraniale Länge („cranial length“) und mögliche Korrelate kognitiver Reserve bestimmt (Brickman *et al.*, 2011).

Zu Beginn der Analyse der Querschnittsdaten werden die Werte für Alter, Geschlecht und Bildung auf signifikante Korrelationen zu den in FreeSurfer gemessenen kortikalen Dickendaten hin untersucht, um eine mögliche Beeinflussung zu eruieren.

D) GLMFit (General Linear Model, vertexweise Analyse)

Die T1-gewichteten Aufnahmen wurden quantitativ innerhalb einer oberflächenbasierten kortikalen Rekonstruktion und durch die Analyse der kortikalen Dicke für jeden Vertex (Eckpunkt) einzeln untersucht, insgesamt 2×163842 Eckpunkte (Wolk *et al.*, 2011). Hierbei bezieht sich die

Analyse auf den euklidischen Abstand zwischen grauer/weißer Substanzgrenze und grauer Substanz-/Liquor-Grenze in mm. Die so gemessene kortikale Dicke ist die abhängige Variable in der Analyse (Wolk *et al.*, 2011). Als unabhängige Variablen kann man nun wahlweise verschiedene Ergebnisse neuropsychologischer Testungen hinzufügen, während Alter, Bildung und Geschlecht die Kovariablen darstellen. Die Ergebnisse werden im Programm Vertex für Vertex auf signifikante Unterschiede hin mit der gemessenen Mittelwertdicke der kortikalen Oberflächentemplates verglichen (Nho *et al.*, 2012) (siehe Abschnitt FreeSurfer; Rosas *et al.*, 2002). Die gemessene kortikale Oberflächendicke wird anhand eines 10 mm FWHM Gauß-Kerns geebnet. Es wurden für dieses Verfahren eine Mindest-Clustergröße von 50 mm² und ein p -Wert kleiner 0,001 (unkorrigiert) als Signifikanzniveau gewählt (Nho *et al.*, 2012). Ein p -Wert von 0,001 wurde schon in früheren Bildgebungsstudien verwendet (Burzynska *et al.*, 2012; Caroli *et al.*, 2007; Du *et al.*, 2007; Espeseth *et al.*, 2008; van Straaten *et al.*, 2008). Unterstützt wird dieses Signifikanzniveau durch eine frühere Studie (Lieberman & Cunningham, 2009). Diese zeigt, dass ein zu niedrig gewählter p -Wert als Signifikanzniveau schwer zu behebbende Typ-II-Fehler in der Analyse hervorruft, während sich Typ-I-Fehler durch ein zu niedriges Signifikanzniveau selber limitieren. Wichtiger wäre es, statt eines hohen Signifikanzniveaus Meta-Analysen zur Validierung heranzuziehen (Lieberman & Cunningham, 2009).

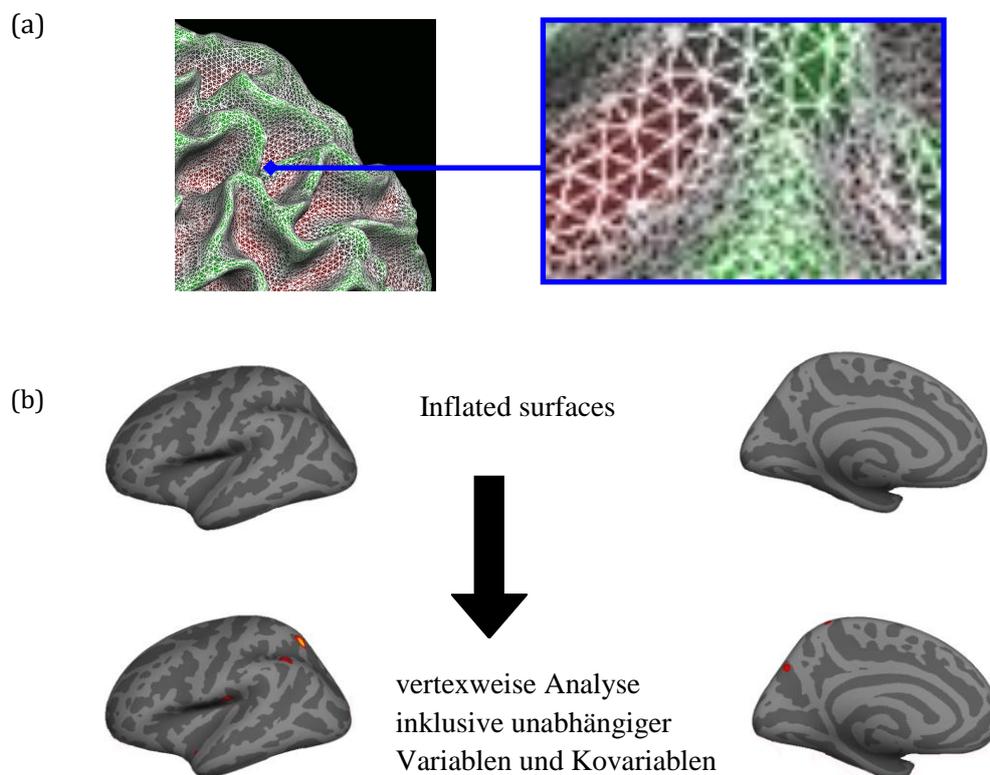


Abb. 3. GLMFit-Verfahren (Verfahren [a] und inflated Darstellung analysierter Daten [b])

E) Atlasbasiertes Verfahren: Desikan-Killanys kortikaler Atlas (Desikan *et al.*, 2006)

Dieses Verfahren ist ein automatisches Kartierungs-System, um den dargestellten Kortex einer MRT-Aufnahme zum Beispiel in 34 standardisierte, Gyrus-basierte neuroanatomische Regionen (aufgebläht [inflated], siehe oben; Gyri und Sulci verstrichen) pro Hemisphäre zu unterteilen. Aus diesen 34 Regionen wurde der zuverlässige und validierte Atlas gebildet (Innergruppen-Koeffizient: $r = 0,835$, Mittelwert Distanzfehler < 1 mm) (Desikan *et al.*, 2006). Die Abgrenzung der Regionen basiert auf Informationen aus: 1. standardisierten neuroanatomischen Gehirnatlantent; 2. Modifikationen von vormals publizierten Definitionen; 3. Arbeiten der Wissenschaftler Thomas Kemper und Douglas Rosene. Letztendlich wird labelweise die kortikale Dicke gemessen (Distanz zwischen Grenzen Pia/graue/weiße Substanz) und ein Mittelwert für die kortikale Dicke des Areals als Wert angegeben (Region of interest (ROI), statt vertexweise wie in GLMFit). Diese kortikale Dicke wird (wie in GLMFit) als abhängige Variable verwendet und es in SPSS (Pearson: $p < 0,05$) nach möglichen Korrelationen mit neuropsychologischen Testergebnissen unter Berücksichtigung der Kovariablen Alter, Geschlecht und Bildung gesucht (Desikan *et al.*, 2006).

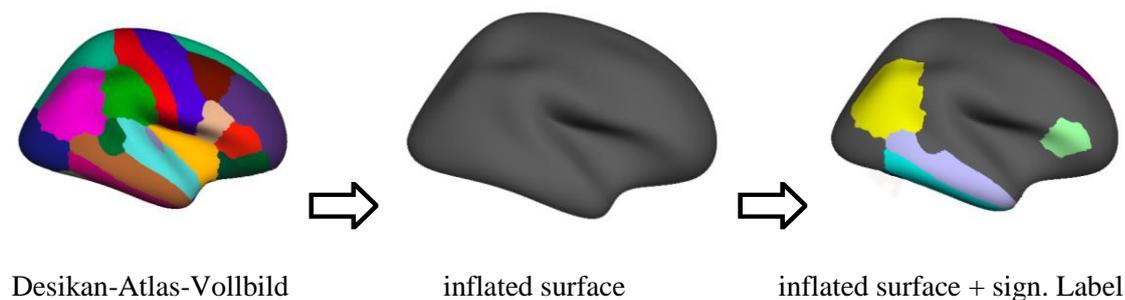


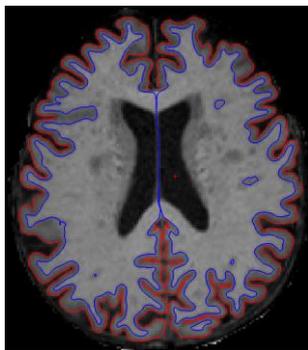
Abb. 4. Atlasbasierte Verfahren

F) Longitudinale Analyse

Für die Longitudinalanalyse (Reuter *et al.*, 2012) wird zur Messung des Volumens und der kortikalen Dicke ebenfalls FreeSurfer v5.1.0 eingesetzt. Zuerst wird der Analyseprozess für alle Aufnahmen zu verschiedenen Zeitpunkten individuell erstellt (CROSS- oder Cross-sectional-Bearbeitung). Anhand dieser „cross-sectional“ erstellten Analysen (in diesem Fall vor und nach Intervention) wird ein Template (Schablone/Mittelwert) für einen Probanden produziert (Jiang *et al.*, 2013). Nun werden die Informationen aus dem Template und den einzelnen CROSS-MRT-Aufnahmen für jeden Probanden zum Initialisieren der Segmentation-Algorithmen benutzt. Die Verwendung von Informationen aus wiederholten Messungen (Template) führt durch Reduktion möglicher Varianzen zu einer höheren Zuverlässigkeit und statistischen Aussagekraft (Reuter *et al.*, 2012).

Anhand des Desikan-Atlanten (Desikan *et al.*, 2006) wird der Kortex in die 34 neuroanatomischen Regionen eingeteilt und die Mittelwerte für die kortikale Dicke pro Region in mm bestimmt (Jiang *et al.*, 2013). Für die longitudinale Analyse der T1-gewichteten MRT-Aufnahmen wird die FMRIB Software Library (FSL) verwendet (Jenkinson, Beckmann, Behrens, Woolrich, & Smith, 2012; Smith *et al.*, 2004; Woolrich *et al.*, 2009), die auch eine subkortikale vertexweise Analyse ermöglicht. Zur manuellen Qualitätskontrolle auf richtige Segmentationen und Genauigkeit der „cross-sectionalen“ Analysen wird in FSL die dort verfügbare FSLview-Software sowie in FreeSurfer die TkMedit-Software verwendet (Jiang *et al.*, 2013). In der Analyse der longitudinalen Aufnahmen werden (wie auch schon in der Analyse unserer Querschnittsdaten) die ANCOVA/ANOVA-Prozesse aus SPSS (inklusive Student *t*-Test), GLMFit und das atlasbasierte Verfahren genutzt.

Longitudinale Basis-Aufnahme



Longitudinale Folge-Aufnahme

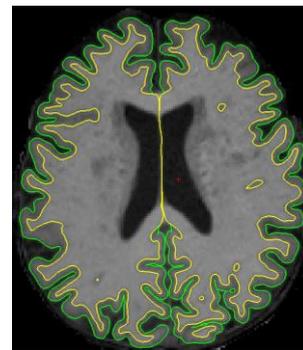


Abb. 5. Longitudinale Qualitätskontrolle in Freeview

2.6. Poweranalyse

Zur Analyse der neuropsychologischen Testungen sind Stichprobenumfänge von 20–50 Patienten (Bortz, 2005) zum Erreichen von mittleren ($\epsilon = 0,50$) bis starken ($\epsilon = 0,80$) Effekten erforderlich. Auf der Grundlage der Studie von Buschert (Buschert *et al.*, 2011) waren Effektstärken zwischen 0,4 und 0,7 zu erwarten. In Untersuchungen mittels struktureller Bildgebung ist eine Gruppengröße von 20 üblich (Desmond & Glover, 2002; Thirion *et al.*, 2007). In der vorliegenden Arbeit gingen 62 Basis- und 60 Folge-Aufnahmen in die Analyse ein.

3 Ergebnisse

3.1 Gruppencharakteristika

Insgesamt wurden 62 Patienten (31 Frauen; 31 Männer) mit einer amnestischen leichten kognitiven Störung ($M = 73,2 \pm 5,7$ [SD] Jahre) in die Arbeit eingeschlossen. 34 Patienten (54,8 %) haben mindestens eine Kopie des $\epsilon 4$ -Allel des Apolipoprotein-E(ApoE)-Gens und sind somit ApoE-positiv, die anderen 28 Patienten sind ApoE-negativ. Gruppencharakteristika wurden in Tabelle 4 bereits dargestellt.

Neuropsychologische Tests

Die Tests wurden einmal zu Beginn der Studie durchgeführt (zum Zeitpunkt 0; Z0) und ein weiteres Mal am Ende nach sechsmonatigem Verlauf (zum Zeitpunkt 1; Z1). Nach diesen sechs Monaten zeigte der „Trail-Making-Test A“ (TMT-A) und der „California Verbal Learning Test 2“ (CVLT 2) eine signifikante Verbesserung, während sich die anderen Testergebnisse (CVLT 3–5, „Digit Span Backwards Test“ [DSB], Gesichter-Namen-Lerntest 2 [GNL 2] und ADAS-Cog.) nicht statistisch signifikant veränderten (Tabelle 6).

Tabelle 6

Veränderungen der neuropsychologischen Tests (signifikant $p < 0,05$)

Neuropsych. Tests	Zeitpunkt 0 (Z0)	Zeitpunkt 1 (Z1)	Z1-Z0	t-Test (p-Wert)
TMT-A	60,86	51,67	-9,19	$p = 0,042$
DSB	5,44	5,26	-0,17	$p = 0,542$
CVLT 2	4,47	5,45	0,98	$p = 0,020$
CVLT 3	6,58	6,95	0,37	$p = 0,329$
CVLT 4	4,95	5,48	0,53	$p = 0,165$
CVLT 5	6,27	6,63	0,36	$p = 0,342$
GNL 2	3,89	3,64	-0,25	$p = 0,269$
ADAS-Cog.	10,58	11,21	0,63	$p = 0,201$

TMT-A = Trail Making Test A; DSB = Digit Span Backwards Test; CVLT = California Verbal Learning Test; GNL = Gesichter-Namen-Lerntest; ADAS-Cog. = Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subcale

3.2 Kortikale Dicke

In diesem Abschnitt geht es um die rein anatomische Analyse der MRT-Aufnahmen, unabhängig von einer kognitiven Dysfunktion. Dieses Verfahren liefert eine Validierung der Daten im Vergleich mit früheren anatomischen Studien zur LKS.

A) Querschnitt

Es zeigen sich weder im vertexweisen noch im atlasbasierten Analyseverfahren signifikante regionale Differenzen der kortikalen Dicke oder des Volumens der Probanden.

Kovariablen in Beziehung zur kortikalen Dicke inkl. ApoE

Die Variable Alter der Patienten beeinflusst die Ergebnisse dieser Studie deutlich. Bei der Suche nach einem Zusammenhang von Alter und regionaler kortikaler Dicke finden sich in der vertexweisen Analyse ($p < 0,001$; Clustergröße: $> 50 \text{ mm}^2$; unkorrigiert) signifikante negative Beziehungen in der linken Hemisphäre (L) im parahippocampalen Gyrus ($p = -1,1 \times 10^{-6}$), im entorhinalen Kortex ($p = -1,22 \times 10^{-5}$) und im Gyrus temporalis superior ($p = -2,3 \times 10^{-4}$) sowie in der rechten Hemisphäre (R) in der Pars orbitalis des Gyrus frontalis inferior ($p = 2,9 \times 10^{-4}$). Im Rahmen des atlasbasierten Verfahrens zeigt sich ebenfalls eine signifikante negative Korrelation ($p < 0,05$) zur kortikalen Dicke in der linken Hemisphäre ($p = 0,039$) (Abb. 5 und Tabelle 7).

In einer weiteren atlasbasierten Analyse zeigt sich eine negative Assoziation zwischen den Werten des linken ($p = 1,9 \times 10^{-4}$) und des rechten ($p = 0,001$) hippocampalen Volumens zum Zeitpunkt 0 und der Variable Alter.

Bei der Analyse der Variablen Geschlecht (Frauen $N = 31$ vs. Männer $N = 31$) findet sich kein globaler Unterschied in der kortikalen Dicke zwischen Frauen und Männern (rechte Hemisphäre: $p = 0,065$; linke Hemisphäre: $p = 0,243$). Allerdings finden sich regionaler Unterschiede zwischen den beiden Geschlechtern. Die kortikale Dicke ist bei den Patientinnen in der linken Hemisphäre im caudalanteriorcingulären Areal höher als bei den Patienten ($p = -7,8 \times 10^{-7}$).

Es besteht keine Korrelationen zwischen der Variable Geschlecht und dem hippocampalen Volumen (rechter Hippocampus: $p = 0,411$).

In der vertexweisen Analyse zeigen sich für die Variable Bildung (Mehrfach-Wortschatz-Test) signifikante positive Korrelationscluster in der linken Hemisphäre (L) precuneus ($p = 2,9 \times 10^{-4}$) und in der rechten Hemisphäre (R) temporopolar ($p = 3,8 \times 10^{-4}$) und supramarginal ($p = 1,7 \times 10^{-4}$; $p = 1,4 \times 10^{-4}$). Dies könnte darauf hinweisen, dass eine höhere Bildung mit einer erhöhten kortikalen Dicke dieser Regionen einhergeht. Eine signifikante atlasbasierte Korrelation ($p < 0,05$) ergibt sich mit der kortikalen Gesamtdicke in der rechten Hemisphäre ($p = 0,015$).

Tabelle 7

Signifikante Korrelationen der kortikalen Dicke mit den Kovariablen im atlasbasierten und vertexweisen Verfahren sowie im Student-t-Test;

Areal	Alter	Geschlecht	Bildung
Linke Hemisphäre	$r = -0,263; p = 0,039$	$t_{(62)} = 1,192; p = 0,243$	$r = 0,247; p = 0,053$
Rechte Hemisphäre	$r = -0,174; p = 0,177$	$t_{(62)} = 1,918; p = 0,065$	$r = 0,308; p = 0,015$
Linker Hippocampus	$r = -0,457; p = 1,9 \times 10^{-4}$	$t_{(62)} = -0,411; p = 0,684$	$r = 0,263; p = 0,039$
Rechter Hippocampus	$r = -0,414; p = 0,001$	$t_{(62)} = -0,834; p = 0,411$	$r = 0,215; p = 0,094$
L parahippocampal	$k = 145,29; p = -1,1 \times 10^{-6}$		
L entorhinal	$k = 499,52; p = -1,2 \times 10^{-5}$		
L superiortemporal	$k = 91,62; p = -2,3 \times 10^{-4}$		
R parsorbitalis	$k = 78,29; p = 2,9 \times 10^{-4}$		
L caudalanteriorcing.	$k = 211,13; p = -7,8 \times 10^{-7}$		
L precuneus	$k = 69,23; p = 2,9 \times 10^{-4}$		
R temporopolar	$k = 78,98; p = 3,8 \times 10^{-4}$		
R supramarginal	$k = 60,74; p = 1,7 \times 10^{-4}$		
	$k = 64,00; p = 1,4 \times 10^{-4}$		

R = rechte Hemisphäre; L = linke Hemisphäre; k = Klustergröße in mm² (Vertexweise); r = Innergruppen-Koeffizient (ROI); t = Intergruppen-Vergleich (Student-t-Test)

ApoE-positive Gruppe im Vergleich mit ApoE-negativen Probanden

In einer weiteren Analyse wird die kortikale Dicke der ApoE-positiven Patienten mit der in der ApoE-negativen Gruppe verglichen. In den Untersuchungen sind die Unterschiede der kortikalen Dicken zwischen den ApoE-positiven und den ApoE-negativen Probanden nicht signifikant (linke Hemisphäre: $t_{(62)} = -1,27, p = 0,215$, rechte Hemisphäre: $t_{(62)} = -1,07, p = 0,296$).

B) Longitudinal

In der longitudinalen Analyse werden die anatomischen Daten zum Zeitpunkt 0 mit den Daten nach sechsmonatiger Beobachtung (Z1) verglichen. Die gesamte kortikale Dicke nimmt über die Zeit kaum ab ($p = 0,455$). In einer vertexweisen Analyse zur Überprüfung des Haupteffekts (ohne unabhängige Variable oder Kovariable) finden sich keine signifikanten regionalen Veränderungen über sechs Monate beim Betrachten der kortikalen Dicke.

Allerdings gibt es signifikante kortikale Dickenabnahmen in dem verwendeten Student-t-Test mit signifikanten Abnahmen in der linken Hemisphäre (L) entorhinal, parahippocampal, parazentral und in der rechten Hemisphäre (R) entorhinal, fusiform, lingual und parahippocampal sowie Zunahmen in der rechten Hemisphäre in folgenden Arealen: lateralorbitofrontal, medialorbitofrontal und rostralanteriorcingulär (Tabelle 8). Nach der „Benjamini-Hochberg-Korrektur“ verbleiben zwei Regionen, L entorhinal und L parahippocampal, als signifikante Ergebnisse.

Tabelle 8

Signifikante Veränderungen der kortikalen Dicke im Student-t-Test; Vergleich der kortikalen Dicke zu den Zeitpunkten

Areal	t-Wert	p-Wert	Z0	Z1
L entorhinal	3,830	* $3,13 \times 10^{-4}$	$M = 3,06 \text{ mm}$	$M = 2,99 \text{ mm}$
L parahippocampal	3,798	* $3,47 \times 10^{-4}$	$M = 2,50 \text{ mm}$	$M = 2,46 \text{ mm}$
L parazentral	2,549	0,013	$M = 2,30 \text{ mm}$	$M = 2,28 \text{ mm}$
R entorhinal	2,521	0,014	$M = 3,30 \text{ mm}$	$M = 3,25 \text{ mm}$
R fusiform	2,505	0,015	$M = 2,55 \text{ mm}$	$M = 2,53 \text{ mm}$
R lateralorbitofrontal	-2,219	0,030	$M = 2,54 \text{ mm}$	$M = 2,56 \text{ mm}$
R lingual	2,083	0,042	$M = 1,89 \text{ mm}$	$M = 1,88 \text{ mm}$
R medialorbitofrontal	-2,234	0,029	$M = 2,28 \text{ mm}$	$M = 2,30 \text{ mm}$
R parahippocampal	3,073	0,003	$M = 2,51 \text{ mm}$	$M = 2,48 \text{ mm}$
R rostralanteriorcingulär	-2,839	0,006	$M = 2,75 \text{ mm}$	$M = 2,77 \text{ mm}$

R = rechte Hemisphäre; L = linke Hemisphäre; * = signifikant in Benjamini-Hochberg (FDR) $p < 0,05$

Ähnlich wie die gesamte kortikale Dicke verändert sich das normalverteilte hippocampale Volumen über sechs Monate kaum und nicht signifikant (linker Hippocampus: $p = 0,587$; rechter Hippocampus: $p = 0,833$).

In der Amygdala sind die negativen Veränderungen des Volumens über sechs Monate anhand der longitudinalen Daten signifikant (linke Amygdala: $p = 0,006$; rechte Amygdala: $p = 0,02$).

Tabelle 9

Signifikante Veränderungen der kortikalen Dicke im Student-t-Test; Vergleich der kortikalen Dicke zu den beiden Zeitpunkten

Areal	Signifikanz	Veränderung (Z1-Z0)	SD
kortikale Degeneration	$t_{(60)} = 0,753$; $p = 0,455$	$M = -2,91 \times 10^{-3} \text{ mm}$	$2,97 \times 10^{-2} \text{ mm}$
li. Hippocampusvol.	$t_{(60)} = 0,547$; $p = 0,587$	$M = -8,166 \text{ mm}^2$	$115,6 \text{ mm}^2$
re. Hippocampusvol.	$t_{(60)} = -0,211$; $p = 0,833$	$M = +3,3 \text{ mm}^2$	121 mm^2
li. Amygdalavolumen	$t_{(60)} = \mathbf{2,827}$; $p = \mathbf{0,006}$	$M = \mathbf{-32,27 \text{ mm}^2}$	$\mathbf{88,642 \text{ mm}^2}$
re. Amygdalavolumen	$t_{(60)} = \mathbf{2,384}$; $p = \mathbf{0,02}$	$M = \mathbf{-28,57 \text{ mm}^2}$	$\mathbf{92,82 \text{ mm}^2}$
Supratentorialvolumen	$t_{(60)} = \mathbf{2,811}$; $p = \mathbf{0,007}$	$M = \mathbf{-2823,37 \text{ mm}^2}$	$\mathbf{7779,30 \text{ mm}^2}$
Weißes Faservolumen	$t_{(60)} = \mathbf{2,741}$; $p = \mathbf{0,008}$	$M = \mathbf{-1940,17 \text{ mm}^2}$	$\mathbf{5483,41 \text{ mm}^2}$

M = Veränderung in den 6 Monaten Beobachtung; SD = Standardabweichung;

Kovariablen in Beziehung zur kortikalen Dicke inkl. ApoE

Es besteht einzig eine positive Assoziation zwischen dem schlechteren Bildungswert und den negativen Veränderungen (Z0-Z1) im linken hippocampalen Volumen ($p = 0,031$) während alle weiteren Kovariablen keine signifikante Korrelation zeigen.

Abschließend zur longitudinalen Datenanalyse werden die anatomischen Veränderungen in den Gruppen der ApoE-positiven und der ApoE-negativen Patienten verglichen. Die Veränderung der kortikalen Dicke (ApoE-positiv: $t_{(60)} = 1,03$, $p = 0,311$) sind in beiden Gruppen nicht signifikant.

Das hippocampale Volumen veränderte sich über die Zeit deutlicher bei ApoE-positiven Patienten, besonders in der linken Hemisphäre ($M_{\text{ApoE-positiv}}$: linker Hippocampus = $-29,03 \text{ mm}^2$; rechter Hippocampus = $0,88 \text{ mm}^2$; $M_{\text{ApoE-negativ}}$: linker Hippocampus = $17,33 \text{ mm}^2$; rechter Hippocampus = $6,26 \text{ mm}^2$). Die Ergebnisse sind in den parametrischen Testungen nicht signifikant.

3.3 Beziehung anatomischer Datenerhebungen mit neuropsychologischen Funktionen

In diesem Abschnitt geht es um mögliche Beziehungen zwischen den Daten der kortikalen Dicken-Analyse und den Ergebnissen der neuropsychologischen Tests zu den Zeitpunkten 0 und 1 (Querschnitts- und Longitudinaldaten).

Der „Verbal Long Delayed Free Recall Test“ (CVLT 4) ist ein möglicher Prädiktor für die Entwicklung einer LKS zu einer Demenz und wird hier zur Analyse verwendet. Für einen Abgleich und zur Kontrolle der spezifisch mit dem CVLT 4 korrelierenden Areale werden zur Analyse außerdem der „Trail Making Test A“ (TMT-A) und der „Digit Spin Backwards Test“ (DSB) (beide testen Exekutivfunktionen: Verarbeitungsgeschwindigkeit und Arbeitsgedächtnis) hinzugezogen.

A) Querschnitt

In der Querschnittsanalyse zeigt sich keine Beziehung zwischen der kortikalen Dicke des Gesamtkortexes und den CVLT-4-Werten ($r = 0,179$, $p = 0,174$). Mithilfe des verwendeten Analyseverfahrens zur kortikalen Dicke, GLMFit ($p < 0,001$; Clustergröße $> 50 \text{ mm}^2$; unkorrigiert), finden sich zwei signifikant korrelierende Cluster, die auf negative Beziehungen zwischen kortikaler Dicke und der Performance im CVLT 4 hinweisen. Diese Cluster liegen in der linken Hemisphäre (L) superiorparietal ($k = 133,81 \text{ mm}^2$, $p = 1,00 \times 10^{-6}$) und supramarginale/inferiorparietale Region ($k = 154,47 \text{ mm}^2$, $p = 1,5 \times 10^{-5}$) (Abb. 6). Beide Ergebnisse sind anhand der folgenden möglicherweise beeinflussenden Kovariablen korrigiert: Alter, Geschlecht, Bildung (Mehrfach-Wortschatz-Test), TMT-A und DSB. Dies bedeutet, je dünner die kortikale Dicke in Patienten in diesen Arealen ist, desto schlechter sind ihre Werte im CVLT 4 (Abb. 6).

Aufgrund des Einflusses des Alters auf die Krankheitsentwicklung (d. h. ältere Patienten entwickeln eine schneller fortschreitende, demenzassoziierte kortikale Atrophie) wird ebenfalls eine Analyse der Korrelationen ohne Alter als Kovariable durchgeführt. Zusätzlich zu den beiden schon bekannten Clustern zeigen sich folgende Cluster in der linken Hemisphäre: superior temporal ($k = 126,02 \text{ mm}^2$; $p = 5,0 \times 10^{-5}$), superiorparietal ($k = 58,5 \text{ mm}^2$; $p = 4,5 \times 10^{-5}$) und zwei Cluster in der parahippocampalen Region ($k = 78,02 \text{ mm}^2$; $p = 4,2 \times 10^{-5}$; $k = 68,63 \text{ mm}^2$; $p = 1,0 \times 10^{-4}$) (Abb. 6).

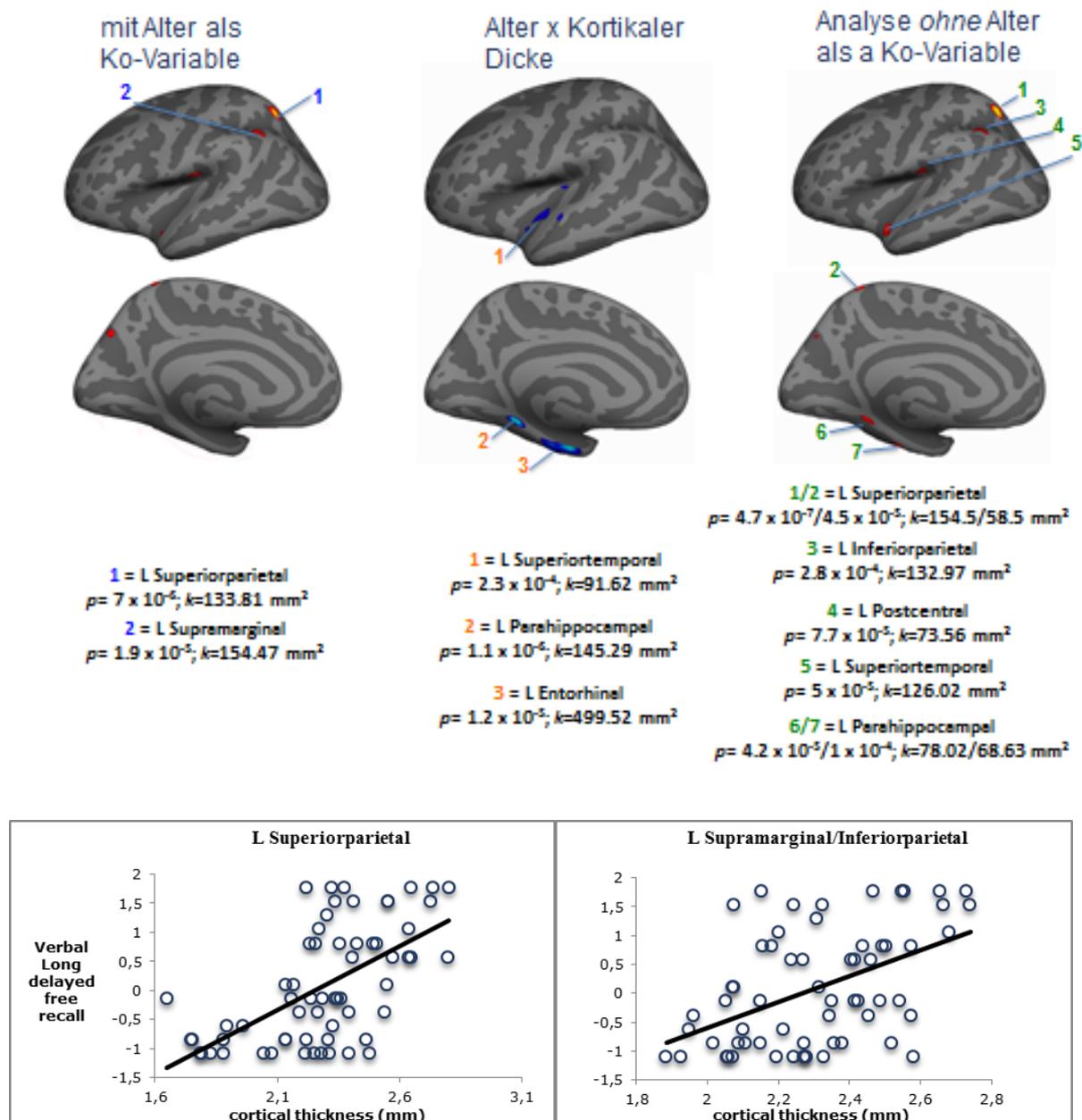


Abb. 6. Beziehung zwischen der kortikalen Dicke und den Ergebnissen des „Verbal Long Delayed Free Recall“

Für die hier nicht dargestellte rechte Hemisphäre gibt es nach Ausschluss der Kovariable Alter ein signifikantes Areal: supramarginal ($k = 63,44 \text{ mm}^2$; $p = 6,1 \times 10^{-4}$).

Als nächsten Schritt wird dasselbe vertexweise Analyseverfahren mit den gegebenen Werten für TMT-A und DSB als Kontrollen durchgeführt, um zu testen, ob gleiche oder unterschiedliche signifikante Cluster für andere kognitive Funktionen zu beobachten sind. Für DSB findet sich ein Cluster im rechten inferiorparietalen Areal ($k = 61,71 \text{ mm}^2$; $p = 2,2 \times 10^{-4}$). Die Analyse für TMT-A ergibt zwei signifikante Cluster in der rechten Hemisphäre superiorparietal ($k_1 = 109,54 \text{ mm}^2$; $p_1 = 1,6 \times 10^{-5}$; $k_2 = 51,08 \text{ mm}^2$; $p_2 = 3,8 \times 10^{-5}$).

Zur unterstützenden Analyse wird im darauffolgenden atlasbasierten Verfahren nach möglichen Korrelationen zwischen den Werten der Tests (TMT-A; DSB; CVLT 4) zum Zeitpunkt 0 und der gemessenen kortikalen Dicke gesucht (Tabelle 10). Die Ergebnisse belegen, dass die kortikale Dicke des linken unteren und oberen parietalen sowie des linken supramarginalen Gyrus mit den Ergebnissen des „Verbal Long Delayed Free Recall“ signifikant negativ korrelieren. Nach einer „Benjamini-Hochberg-Korrektur“ ist allerdings kein Ergebnis signifikant.

Tabelle 10

Ergebnisse der atlasbasierten Analyse zur Korrelation zwischen der kortikalen Dicke und den Ergebnissen von TMT-A, DSB und CVLT 4 anhand von Querschnittsdaten

Areal	TMT-A	DSB	CVLT 4
R parazentral	$r = \mathbf{0,331}$; $p = \mathbf{0,011}$	$r = 0,119$; $p = 0,369$	$r = 0,145$; $p = 0,272$
R lateralorbitofrontal	$r = -0,047$; $p = 0,726$	$r = \mathbf{0,286}$; $p = \mathbf{0,028}$	$r = -0,219$; $p = 0,096$
R rostralanteriorcingulär	$r = \mathbf{-0,278}$; $p = \mathbf{0,033}$	$r = 0,075$; $p = 0,573$	$r = 0,081$; $p = 0,540$
R mitteltemporal	$r = -0,073$; $p = 0,580$	$r = \mathbf{0,275}$; $p = \mathbf{0,035}$	$r = 0,131$; $p = 0,324$
R superiorparietal	$r = \mathbf{0,352}$; $p = \mathbf{0,006}$	$r = 0,026$; $p = 0,847$	$r = 0,236$; $p = 0,072$
L Balkensts	$r = -0,080$; $p = 0,548$	$r = -0,073$; $p = 0,581$	$r = \mathbf{0,261}$; $p = \mathbf{0,046}$
L inferiorparietal	$r = 0,029$; $p = 0,830$	$r = 0,092$; $p = 0,490$	$r = \mathbf{0,318}$; $p = \mathbf{0,014}$
L parahippocampal	$r = -0,096$; $p = 0,467$	$r = -0,036$; $p = 0,785$	$r = \mathbf{0,284}$; $p = \mathbf{0,029}$
L Pars opercularis	$r = \mathbf{0,304}$; $p = \mathbf{0,019}$	$r = 0,114$; $p = 0,391$	$r = 0,116$; $p = 0,380$
L Pars triangularis	$r = \mathbf{0,304}$; $p = \mathbf{0,019}$	$r = 0,099$; $p = 0,456$	$r = 0,050$; $p = 0,708$
L posteriorcingulär	$r = -0,014$; $p = 0,917$	$r = 0,105$; $p = 0,430$	$r = \mathbf{0,269}$; $p = \mathbf{0,039}$
L precuneus	$r = 0,216$; $p = 0,101$	$r = 0,098$; $p = 0,462$	$r = \mathbf{0,278}$; $p = \mathbf{0,033}$
L rostralmiddlefrontal	$r = 0,141$; $p = 0,285$	$r = \mathbf{0,257}$; $p = \mathbf{0,050}$	$r = -0,056$; $p = 0,676$
L superiorparietal	$r = \mathbf{0,262}$; $p = \mathbf{0,045}$	$r = 0,125$; $p = 0,345$	$r = \mathbf{0,343}$; $p = \mathbf{0,008}$
L superiortemporal	$r = -0,108$; $p = 0,414$	$r = -0,027$; $p = 0,836$	$r = \mathbf{0,331}$; $p = \mathbf{0,011}$
L supramarginal	$r = -0,045$; $p = 0,737$	$r = 0,057$; $p = 0,666$	$r = \mathbf{0,331}$; $p = \mathbf{0,010}$

TMT-A = Trail Making Test A; DSB = Digit Span Backwards Test; CVLT = California Verbal Learning Test; R = rechte

Hemisphäre; L = linke Hemisphäre, * = signifikant in Benjamini-Hochberg (FDR) $p < 0,05$

In weiteren Analysen wird nach einer Beziehung zwischen dem hippocampalen Volumen und den Werten des „Verbal Long Delayed Free Recall Test“ gesucht. Es zeigt sich eine signifikante negative Assoziation zum linken Hippocampusvolumen (linker Hippocampus: $p = 0,009$; rechter

Hippocampus: $p = 0,107$). Für die Kontrolluntersuchungen (TMT-A, DSB) gibt es keinerlei signifikante Korrelationen der Querschnittsdaten des hippocampalen Volumens mit den vorliegenden Testergebnissen (linker Hippocampus: $p_{TMT-A} = 0,414$; $p_{DSB} = 0,899$; rechter Hippocampus: $p_{TMT-A} = 0,587$; $p_{DSB} = 0,866$) (Tabelle 11).

Dieses obige Resultat führt zu der Frage, ob sich in diesen Clustern (L superiorparietal und L supramarginal) auch ein Unterschied in den beiden ApoE-Gruppen (positiv und negativ) darstellen lässt (Abb. 7).

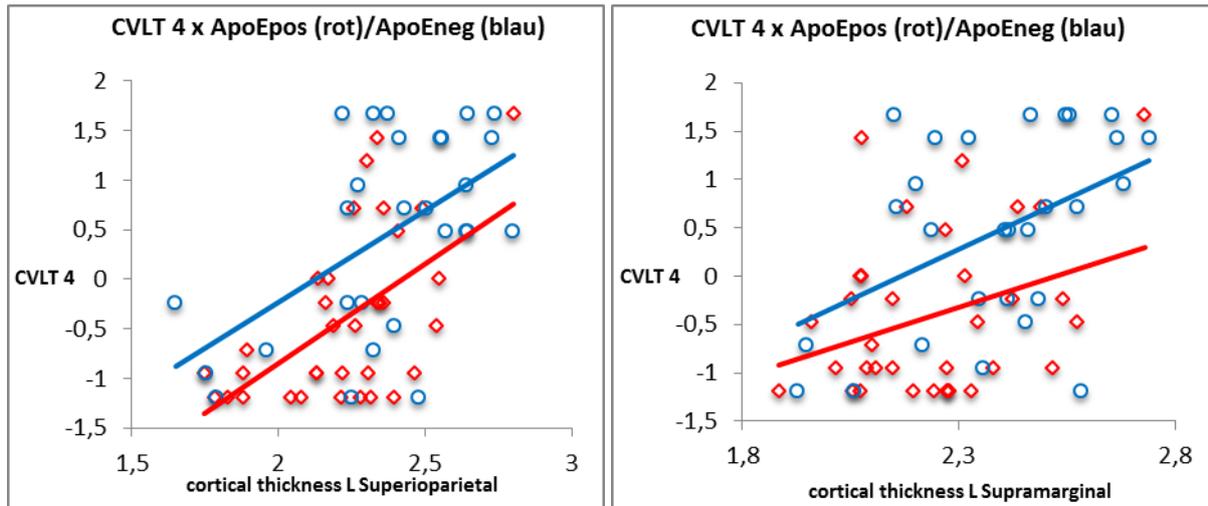


Abb. 7. Beziehungen zwischen CVLT-4-Werten und der kortikalen Dicke in den identifizierten Clustern (beides Werte zum Zeitpunkt 0)

Insgesamt erzielen die Patienten der ApoE-negativen Gruppe im neuropsychologischen Test bessere Ergebnisse ($t_{(62; \text{Gruppenvergleich})} = -2,791$, $p = 0,01$).

Zum Abschluss der Querschnittsanalyse wird nach möglichen Assoziationen zwischen hippocampalen Volumina und dem CVLT 4 in beiden ApoE-Gruppen gesucht. Signifikante Ergebnisse finden sich nur in der ApoE-negativen Gruppe.

Tabelle 11

Hippocampusvol.	CVLT 4	TMT-A	DSB	Apo E+ CVLT 4	ApoE – CVLT 4
Links	$r = 0,338$ $p = 0,009$	$r = -0,108$ $p = 0,414$	$r = 0,017$ $p = 0,899$	$r = 0,314$ $p = 0,070$	$r = 0,393$ $p = 0,038$
Rechts	$r = 0,212$ $p = 0,107$	$r = -0,072$ $p = 0,587$	$r = -0,022$ $p = 0,866$	$r = 0,228$ $p = 0,194$	$r = 0,385$ $p = 0,043$

TMT-A = Trail Making Test A; DSB = Digit Span Backwards Test; CVLT = California Verbal Learning Test;

B) Longitudinal

Longitudinale anatomische Veränderungen in Beziehung zu Werten der neuropsychologischen Testungen zum Zeitpunkt 0

Nun wird die Entwicklung bzw. Veränderung der kortikalen Dicken und der hippocampalen Volumina in den MRT-Aufnahmen untersucht. Begonnen wird zunächst mit signifikanten Assoziationen zwischen den kortikalen Veränderungen und den Ergebnissen der neuropsychologischen Testungen zum Zeitpunkt 0. Die kortikale Dickendegeneration des Gesamtkortexes innerhalb von sechs Monaten (Z1-Z0) korreliert mit den schlechteren Werten des CVLT-4-Tests zum Zeitpunkt 0 ($r = 0,319$, $p = 0,016$). Beide Analyseverfahren (vertexweise [Tabelle 12] und das atlasbasierte Verfahren [Tabelle 13]) werden hier verwendet und erbrachten das folgende Ergebnis: In den korrelierenden Clustern hängt eine geringere kortikale Dicke mit schlechteren Ergebnissen in neuropsychologischen Tests zusammen. Nach der „Benjamini-Hochberg-Korrektur“ verbleiben im atlasbasierten Verfahren signifikante Assoziationen in der linken Hemisphäre im Pars orbitalis des Gyrus frontalis inferior und in der rechten Hemisphäre frontopolar, mitteltemporal, rostralmittelfrontal, superiortemporal und temporopolar; allesamt korrigiert für Alter, Geschlecht und Bildung (Tabelle 13).

Tabelle 12

GLMFit; Cluster mit regionalen kortikalen Dickenveränderungen (kein signifikantes Korrelationscluster für DSB) in Verbindung mit den neuropsychologischen Testergebnissen

Test	Areal	p-Wert	Clustergröße
CVLT 4	R frontopolar	$-1,2 \times 10^{-4}$	114 mm ²
CVLT 4	L mitteltemp.	$-1,6 \times 10^{-5}$	134 mm ²
TMT-A	L fusiform	$-1,3 \times 10^{-5}$	97 mm ²

TMT-A = Trail Making Test A; DSB = Digit Span Backwards Test; CVLT = California Verbal Learning Test; R = rechte Hemisphäre; L = linke Hemisphäre

Tabelle 13

Atlasbasierte Verfahren; signifikante kortikale Dickenveränderungen in Assoziation mit den neuropsychologischen Testergebnissen (keine signifikante Korrelation für TMT-A)

Areal	DSB (L)	CVLT 4 (L)	CVLT 4 (R)
Frontopolar	$r = 0,101; p = 0,454$	$r = \mathbf{0,309}; p = \mathbf{0,019}$	$*r = \mathbf{0,385}; p = \mathbf{0,003}$
Inferiorparietal	$r = 0,147; p = 0,277$	$r = \mathbf{0,268}; p = \mathbf{0,043}$	$r = 0,119; p = 0,378$
Mitteltemporal	$r = 0,041; p = 0,762$	$r = \mathbf{0,340}; p = \mathbf{0,010}$	$*r = \mathbf{0,370}; p = \mathbf{0,005}$
Pars orbitalis	$r = -0,050; p = 0,714$	$*r = \mathbf{0,402}; p = \mathbf{0,002}$	$r = 0,242; p = 0,070$
Precuneus	$r = \mathbf{0,278}; p = \mathbf{0,036}$	$r = -0,137; p = 0,309$	$r = -0,150; p = 0,266$
Rostralmittelfrontal	$r = -0,006; p = 0,964$	$r = \mathbf{0,329}; p = \mathbf{0,012}$	$*r = \mathbf{0,370}; p = \mathbf{0,005}$
Superiorfrontal	$r = 0,022; p = 0,869$	$r = \mathbf{0,289}; p = \mathbf{0,029}$	$r = \mathbf{0,363}; p = \mathbf{0,006}$
Superiortemporal	$r = 0,029; p = 0,829$	$r = \mathbf{0,423}; p = \mathbf{0,001}$	$*r = \mathbf{0,428}; p = \mathbf{0,001}$
Supramarginal	$r = 0,067; p = 0,620$	$r = \mathbf{0,381}; p = \mathbf{0,003}$	$r = 0,067; p = 0,621$
Temporopolar	$r = 0,145; p = 0,283$	$r = 0,246; p = 0,065$	$*r = \mathbf{0,375}; p = \mathbf{0,004}$

TMT-A = Trail Making Test A; DSB = Digit Span Backwards Test; CVLT = California Verbal Learning Test; R = rechte

Hemisphäre; L = linke Hemisphäre, * = signifikant in Benjamini-Hochberg (FDR) $p < 0,05$

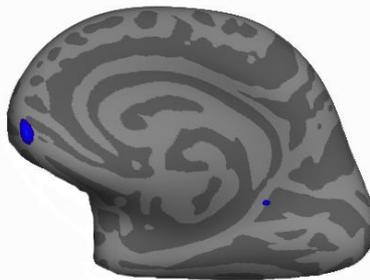


Abb. 8. *GLMFit-Cluster: Beziehung zwischen kortikaler Dickendegeneration im frontopolaren Areal (Z0-Z1) und den Werten des CVLT 4 zum Zeitpunkt 0*

In einer anschließenden Analyse werden anhand der Longitudinaldaten signifikante negative Korrelationen der hippocampalen Volumenveränderungen zu den CVLT-4-Werten zum Zeitpunkt 0 gefunden (linker Hippocampus: $r = 0,360, p = 0,006$; rechtes Hippocampus: $r = 0,264, p = 0,049$) (Abb. 9). Es findet sich keine signifikante Korrelation zwischen den Hippocampusvolumenveränderungen und den Werten des TMT-A (rechter Hippocampus: $p = 0,376$; linker Hippocampus: $p = 0,833$); auch hier werden alle Analysen für Alter, Geschlecht und Bildung korrigiert.

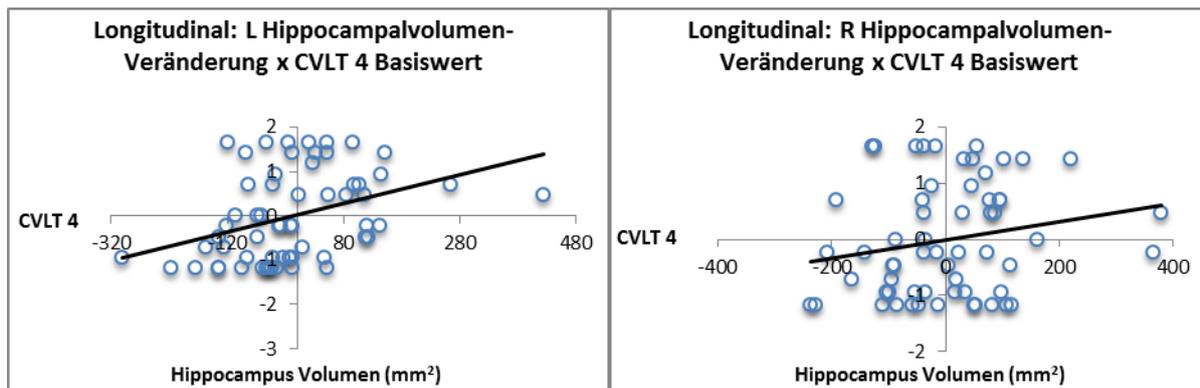


Abb. 9. Longitudinal: Hippocampusvolumen korreliert mit CVLT-4-Testergebnissen zum Zeitpunkt 0

Die Suche nach Unterschieden in den ApoE-Gruppen bezüglich einer Assoziation zwischen den hippocampalen Volumenveränderungen (Longitudinaldaten) und den Werten des CVLT 4 ergibt ein signifikantes Ergebnis im linken Hippocampus (ApoE-positiv: linker Hippocampus $r = 0,511$, $p = 0,004$; rechter Hippocampus $r = 0,188$, $p = 0,319$; ApoE-negativ: linker Hippocampus $r = 0,145$, $p = 0,498$, rechter Hippocampus $r = 0,295$, $p = 0,162$). Nach der Übertragung der r -Werte in die Fisher-Transformation und der Berechnung der Z-Werte zeigen sich keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in den Korrelationen der hippocampalen Volumenabnahme mit den Werten im CVLT 4 (linker Hippocampus: $Z = 1,53$, $p = 0,126$; rechter Hippocampus: $z = -0,42$, $p = 0,675$).

Longitudinale anatomische Veränderungen in Beziehung zu Veränderungen der neuropsychologischen Testergebnisse

Nachdem in den Ergebnissen der neuropsychologischen Tests in den Werten zum Zeitpunkt 1 Unterschiede zu den Werten zum Zeitpunkt 0 auftreten (Tabelle 6), wird auch nach Korrelationen zwischen den Veränderungen in den Testergebnissen über sechs Monate und den Veränderungen der kortikalen Dicke anhand der MRT-Bilder gesucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 14 (vertexweise) und Tabelle 15 (atlasbasiertes Verfahren) dargestellt. Nach dem „Benjamini-Hochberg-Test“ sind die Unterschiede im atlasbasierten Verfahren nicht mehr signifikant.

Tabelle 14

GLMFit; Cluster mit regionalen kortikalen Dickenveränderungen in Korrelation zu den Ergebnisveränderungen in neuropsychologischen Tests (kein signifikantes Korrelationscluster für DSB)

Test	Areal	p -Wert	Clustergröße
CVLT 4	R lingual	$2,8 \times 10^{-4}$	$71,56 \text{ mm}^2$
TMT-A	L superiortemporal	$-1,3 \times 10^{-5}$	$62,79 \text{ mm}^2$

TMT-A = Trail Making Test A; DSB = Digit Span Backwards Test; CVLT = California Verbal Learning Test; R = rechte Hemisphäre; L = linke Hemisphäre

Tabelle 15

Atlasbasierte Verfahren; kortikale Dickenveränderungen in Assoziation mit Veränderungen der Ergebnisse in neuropsychologischen Tests

Areal	CVLT 4	DSB	TMT-A
R Balkensts	$r = -0,220; p = 0,100$	$r = \mathbf{0,272}; p = \mathbf{0,041}$	$r = \mathbf{-0,271}; p = \mathbf{0,042}$
R Lingual	$r = \mathbf{-0,353}; p = \mathbf{0,007}$	$r = 0,002; p = 0,988$	$r = -0,097; p = 0,472$
L Inferiortemporal	$r = 0,123; p = 0,364$	$r = -0,040; p = 0,768$	$r = \mathbf{-0,321}; p = \mathbf{0,015}$
L Mitteltemporal	$r = -0,148; p = 0,273$	$r = 0,026; p = 0,850$	$r = \mathbf{-0,289}; p = \mathbf{0,029}$
L rostralanteriorcingulär	$r = \mathbf{0,316}; p = \mathbf{0,017}$	$r = 0,065; p = 0,633$	$r = 0,082; p = 0,546$
L superiorparietal	$r = -0,091; p = 0,499$	$r = -0,104; p = 0,441$	$r = \mathbf{-0,303}; p = \mathbf{0,022}$
L supramarginal	$r = -0,188; p = 0,161$	$r = -0,074; p = 0,585$	$r = \mathbf{-0,277}; p = \mathbf{0,037}$
L temporopolar	$r = \mathbf{-0,284}; p = \mathbf{0,032}$	$r = -0,010; p = 0,940$	$r = -0,153; p = 0,256$

TMT-A = Trail Making Test A; DSB = Digit Span Backwards Test; CVLT = California Verbal Learning Test; R = rechte Hemisphäre; L = linke Hemisphäre, * = signifikant in Benjamini-Hochberg (FDR) $p < 0,05$.

Die Analyse der Longitudinaldaten erbringt keine signifikante Korrelation der Entwicklung der neuropsychologischen Testwerte im CVLT 4 und den hippocampalen Volumenveränderungen (CVLT 4 x linkes Hippocampusvolumen $r = 0,155, p = 0,251$; CVLT 4 x rechtes Hippocampusvolumen $r = 0,161, p = 0,232$). Im TMT-A sind die Ergebnisveränderungen mit Veränderungen des linken Hippocampusvolumens ($r = -0,306, p = 0,021$) beziehungsweise des rechten Hippocampusvolumens ($r = -0,332, p = 0,012$) negativ assoziiert.

Abschließend wird nach Korrelationen zwischen den hippocampalen Volumenveränderungen und Veränderungen der CVLT-4-Werte der beiden ApoE-Gruppen gesucht (ApoE-positiv: linker Hippocampus $r = -0,245, p = 0,192$; rechter Hippocampus $r = 0,068, p = 0,721$; ApoE-negativ: linker Hippocampus $r = -0,311, p = 0,139$, rechter Hippocampus $r = -0,193, p = 0,366$).

C) Querschnitts-/Longitudinaldaten aus Neuropsychologischen Tests (NPs) und kortikaler Dicke im Vergleich der ApoE-positiven mit der ApoE-negativen Gruppe

Zu Beginn wird hier nach Assoziationen zwischen den kortikalen Dickendegenerationen im Gesamtkortex und den Werten im CVLT 4 zum Zeitpunkt 0 gesucht (ApoE-positiv: $r = 0,276, p = 0,120$; ApoE-negativ: $r = 0,213, p = 0,287$). Hier zeigen sich keine signifikanten Korrelationen und auch im Intergruppen-Vergleich der Fisher-Transformation stellen sich keine Unterschiede dar ($z = 0,24; p = 0,810$).

Für beide Gruppen werden außerdem die beiden Analyseverfahren (vertexweise [Appendix A] und das atlasbasierte Verfahren [Appendix B]) durchgeführt, die allerdings auch wegen einer zu kleinen Gruppengröße keine abschließenden Ergebnisse liefern können.

Tabelle 16 fasst die Korrelation der Veränderung der kortikalen Dicke über sechs Monate und den Ergebnissen der neuropsychologischen Testungen (NPs) im Vergleich der beiden ApoE-Gruppen und der allgemeinen Werten zum Abschluss der Analysen zusammen.

Tabelle 16

ApoE-Gruppen und allgemeine Werte zeigen Assoziationen zwischen Veränderungen der kortikalen Dicke und neuropsychologischen Testergebnissen

Veränderungen in der kortikaler Dicke in Verbindung zu Werten der neuropsychologischen Testergebnisse zum Zeitpunkt 0			
Test	Allgemein	ApoE-positiv	ApoE-negativ
CVLT 4	$r = 0,319; p = 0,016$	$r = 0,382; p = 0,037$	$r = 0,218; p = 0,306$
DSB	$r = 0,067; p = 0,621$	$r = 0,174; p = 0,358$	$r = -0,515; p = 0,010$
TMT-A	$r = -0,260; p = 0,849$	$r = -0,011; p = 0,952$	$r = 0,018; p = 0,932$
Veränderungen in der kortikalen Dicke in Verbindung zu den neuropsychologischen Testergebnissen zum Zeitpunkt 1			
CVLT 4	$r = -0,141; p = 0,296$	$r = 0,098; p = 0,605$	$r = 0,257; p = 0,225$
DSB	$r = -0,041; p = 0,759$	$r = -0,029; p = 0,878$	$r = -0,137; p = 0,522$
TMT-A	$r = -0,206; p = 0,124$	$r = -0,078; p = 0,683$	$r = -0,145; p = 0,498$

TMT-A = Trail Making Test A; DSB = Digit Span Backwards Test; CVLT = California Verbal Learning Test

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit Zusammenhängen zwischen der zerebralen, kortikalen Dicke als mögliches Korrelat degenerativer Prozesse und episodischen Gedächtnisdefiziten in einer Gruppe von Patienten mit einer aLKS anhand von Querschnitts- und Longitudinalanalysen (nach sechs Monaten Beobachtungszeit). Zur Analyse der kortikalen Morphometrie (kortikale Dicke) und des hippocampalen Volumens wird die Software FreeSurfer v5.1 verwendet.

Im Querschnitt findet sich in dieser Arbeit eine positive Assoziation der kortikalen Dicke in der linken Hemisphäre im oberen parietalen und supramarginalen Gyrus mit Dysfunktionen im episodischen Gedächtnis. Diese Assoziation ist anhand der Kovariablen Alter, Geschlecht und Bildung korrigiert. In den Folgeanalysen, nach Ausschluss der beeinflussenden Variablen Alter, wird diese durch weitere Korrelationen im linken Temporallappen und im linken parahippocampalen Areal ergänzt. In weiteren Analysen der Daten zum Zeitpunkt 0 aus dem „Verbal Long Delayed Free Recall Test“ finden sich signifikante positive Korrelationen zu einer Volumenatrophie des linken Hippocampus sowohl in der Querschnitts- als auch in der Longitudinalanalyse. Weitere positive Korrelationen aus der vertexweisen Longitudinalanalyse können als Hinweise gewertet werden, zeigen sich aber im atlasbasierten Verfahren nicht stabil.

4.2 Defizite im „Verbal Long Delayed Free Recall“ bei LKS-Patienten

Wie schon weiter oben beschrieben, sind sowohl sich verschlechternde Ergebnisse im „Verbal Long Delayed Free Recall Test“ (CVLT 4) für das episodische Gedächtnisdefizit (Perri *et al.*, 2005; Small *et al.*, 2000) als auch Abnahmen der kortikalen Dicke im medialen Temporallappen (Caselli & Reiman, 2013; Nho *et al.*, 2012; Yao *et al.*, 2012) frühe Hinweise auf eine mögliche Entwicklung einer AD. Da die CVLT-4-Werte einer gesunden Kontrollgruppe und von Alzheimer-Patienten in dieser Studie zum Vergleich fehlen, werden die Werte mit Kontrollwerten einer anderen Studie (Ribeiro *et al.*, 2007) verglichen (Abb. 1). Es zeigt sich, dass die CVLT-4-Ergebnisse unserer LKS-Patienten im Vergleich zwischen den Werten der gesunden Kontrollgruppe und denen der AD-Erkrankten einordnen, was dem erwarteten kognitiven Profil entspricht.

A) Beziehung zwischen der kortikalen Degeneration und den Werten im „Verbal Long Delayed Free Recall“

Wie bereits vorher bei AD-Patienten beobachtet (Wolk *et al.*, 2011), erwartet man auch bei den LKS-Patienten Abnahmen der kortikalen Dicke in den Arealen des medialen Temporallappens inkl. Hippocampus mit negativer Korrelation zu den Ergebnissen des neuropsychologischen Tests für das episodische Gedächtnis, dem „Verbal Long Delayed Free Recall“, zu finden.

Es finden sich im GLMFit zwei regionale Cluster, in denen der „Verbal Long Delayed Free Recall“ mit kortikaler Degeneration in Beziehung steht, nämlich im linkshemisphärischen oberen parietalen und im supramarginalen Areal. Unterstützt werden diese Ergebnisse durch die signifikante Identifizierung ähnlicher Areale in der atlasbasierten Analyse.

Kortikale Degenerationen, übereinstimmend zu unseren Ergebnissen im oberen parietalen und supramarginalen Gyrus, dienen in der Literatur zur Unterscheidung zwischen gesunder Kontrollgruppe und amnestischen LKS-Patienten (Hanggi, Streffer, Jancke, & Hock, 2011).

Beim Vergleich von Konvertern (LKS-Patienten, die eine AD entwickelten) und stabilen aLKS-Patienten zeigte sich in den Konvertern eine signifikant stärkere Atrophie in den linkshemisphärischen parietalen Arealen (Karas *et al.*, 2008). Weitere Studien weisen in aLKS-Patienten eine ansteigende effektive Verbindung temporoparietaler Areale als Kompensation parietal-posterior cingulärer Diskonnektionen nach (Jacobs, Van Boxtel, Heinecke, *et al.*, 2012). In einer Review-Arbeit werden die frühe Veränderung parietaler Areale in LKS-Patienten, besonders der hinteren und medialen Anteile, anhand von strukturellen, funktionalen, Perfusions- und metabolischen Studien zusammenfassend dargestellt (Jacobs, Van Boxtel, Jolles, Verhey, & Uylings, 2012).

Eine funktionale Konsequenz kortikaler Anomalitäten in diesen Bereichen ist in einigen Studien inklusive dieser Arbeit beobachtet worden. Mittels Resting-State-fMRT-Aufnahmen fanden Liang *et al.* eine Beziehung der unteren parietalen und der supramarginalen Netzwerke mit dem episodischen Gedächtnis in LKS-Patienten und damit assoziierten verschlechterten kognitiven Fähigkeiten (Liang, Wang, Yang, & Li, 2012). Weiterhin zeigen bereits frühere Studien eine signifikante Assoziation zwischen einem Glukose-Hypometabolismus im oberen parietalen Areal der linken Hemisphäre und dem „Three-Word Delayed Free Recall Test“ in LKS-Patienten (Morbelli *et al.*, 2010; Nishi *et al.*, 2010). Schließlich fand sich in einer Gruppe von aLKS-Patienten mit Gedächtnisdefiziten eine Assoziation zwischen kortikaler Dickendegeneration (graue und weiße Substanzdegeneration parietal (Jacobs, van Boxtel, Gronenschild, *et al.*, 2012)) und geringerer Diffusion von diagnostischen Markern in parietalen Arealen (Jacobs *et al.*, 2013).

Der Einfluss der Kovariablen Geschlecht (Chang *et al.*, 2010; Nho *et al.*, 2012), Alter (Sarazin *et al.*, 2007; Jiang *et al.*, 2013) und Bildung (Nho *et al.*, 2012) ist auch in anderen Studien beschrieben. Um den altersbedingten Einfluss auf die Testergebnisse zu verhindern, wird diese Variable aus der Analyse herausgerechnet. Daraufhin zeigen sich in der vertexweisen Analyse weitere regionale Cluster kortikaler Dickendegeneration in Assoziation zum CVLT-4-Testwert in der linken Hemisphäre im oberen temporalen und parietalen sowie zwei Cluster im parahippocampalen Areal. Diese Ergebnisse passen zu bereits früher in der Literatur beschriebenen Beobachtungen kortikaler Degeneration im (medialen) Temporallappen bei LKS-Patienten (Caselli & Reiman, 2013; Nho *et al.*, 2012; Yao *et al.*, 2012).

Zum Ausschluss von generellen kognitiven Dysfunktionen werden dieselben Analysen (vertexweise und atlasbasierte Verfahren) ebenfalls für die Testwerte des TMT-A und DSB durchgeführt (Kapitel 3.3). Hierbei zeigen sich signifikante regionale kortikale Dickendegenerationen in Assoziation zu den Ergebnissen der neuropsychologischen Tests DSB und TMT-A in der rechten Hemisphäre in parietalen Arealen. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die gefundene parietale kortikale Dickendegeneration in der linken Hemisphäre mit den CVLT-4-Werten und somit dem episodischen Gedächtnis korrelieren und nicht mit generellen kognitiven Dysfunktionen.

B) Assoziation zwischen Volumenatrophie in den Hippocampi und den Werten im „Verbal Long Delayed Free Recall“

Aufgrund früherer Studien wird eine negative Assoziation zwischen der hippocampalen Volumenatrophie und den Ergebnissen aus dem „Verbal Long Delayed Free Recall“ erwartet (Farias *et al.*, 2013; Leube *et al.*, 2008). Studien mit Querschnittsdaten bestätigen eine Korrelation (Tabelle 3); es ist aber ungeklärt, ob sich eine solche Beziehung auch über so einen kurzen Zeitraum von sechs Monaten anhand der Longitudinalanalysen nachweisen lässt.

Wie die Ergebnisse zur generellen anatomischen Analyse der Longitudinaldaten (Kapitel 3.2) erkennen lassen, nimmt das hippocampale Volumen innerhalb der sechs Beobachtungsmonate bei den Probanden kaum oder nicht signifikant ab. Im linken Hippocampus entspricht dies einer Abnahme um 0,54 % und im rechten einer Zunahme des Volumens um 0,2 % pro Jahr. Beide Hippocampi zusammen betrachtet zeigen eine jährliche hippocampale Volumenatrophie von 0,16 %. Andere Veröffentlichungen geben Abnahmen für stabile LKS-Patienten von 2,1–2,6 % pro Jahr, in progressiven LKS-Patienten von 2,9–3,4 % pro Jahr und in AD-Patienten sogar bis zu 4,2 % Atrophie jährlich an (Carmichael *et al.*, 2012; Grothe, Heinsen, & Teipel, 2013; Mulder *et al.*, 2014; Selnes *et al.*, 2013). Bei gesunden Probanden hingegen ergeben sie eine Hippocampusvolumenatrophie von 0,35 % pro Jahr (Fjell *et al.*, 2013). Mögliche Erklärungen hierfür wäre eine zu kurze Zeitspanne zwischen den Aufnahmen oder ein positiver Therapieeffekt der Intervention.

In einem weiteren Schritt wurde nach Assoziationen zwischen der Volumenabnahme der Hippocampi und den Werten zum Zeitpunkt 0 (Z0) des CVLT 4 innerhalb der Longitudinalanalyse gesucht. Es finden sich signifikante negative Zusammenhänge zwischen dem Volumenverlust des linken und rechten Hippocampus in den sechs Monaten und den Basiswerten des CVLT 4. Schmidt-Wilcke und Mitarbeiter zeigen in ihrer Studie 2009 einen negativen Zusammenhang der Werte des „Free Recall Test“ mit dem Verlust grauer Dichte im hinteren linken Hippocampus anhand einer voxelbasierten MRT-Querschnittsstudie in LKS-Patienten (Schmidt-Wilcke, Poljansky, Hierlmeier, Hausner, & Ibach, 2009). Eine weitere quantitative MRT-Querschnittsstudie ergibt einen negativen Zusammenhang zwischen hippocampaler Volumenabnahme im linken Hippocampus und den Ergebnissen des „Verbal Free Recall Test“ als ein Prädiktor (de Toledo-Morrell *et al.*, 2000).

Für die Veränderung der Ergebnisse des CVLT 4 nach sechs Monaten (Z0-Z1) fanden sich keine signifikanten Korrelationen zur hippocampalen Volumenatrophie. Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass die Zeitspanne von sechs Monaten für zuverlässige Veränderungen im CVLT 4 zu kurz ist, denn in einer anderen Studie ist ein negativer Zusammenhang zwischen hippocampaler Volumenatrophie und der Ergebnisveränderung des „Total Free Recall Test“ aufgezeigt, allerdings erst nach einem längeren Beobachtungszeitraum (Tabelle 3; im Bereich zwischen 2 und 5,5 Jahren) (Jack *et al.*, 1999). Tabelle 6 zeigt außerdem eine positive (aber keine signifikante) Entwicklung des CVLT-4-Werts bei LKS-Patienten innerhalb der sechs Beobachtungsmonate, bei denen eigentlich eine negative Veränderung erwartet worden wäre. Die positive Entwicklung ist möglicherweise durch einen Lerneffekt begründet. Aufgrund dessen und nach Abgleich der Werte der CVLT-4-Ergebnisse zum Zeitpunkt 0 mit den Werten der Ribeiro-Studie (2007) werden diese Werte zur Analyse zu verwendet, da sie den Zustand des episodischen Gedächtnisses der LKS-Patienten am besten widerspiegeln. Es ist nicht ganz klar, ob die beiden signifikanten positiven Veränderungen in der Tabelle (TMT-A; CVLT 2) eine Folge der sechsmonatigen kognitiven Intervention oder ein Lerneffekt über die Zeit hinweg sind, da eine gesunde Kontrollgruppe fehlt. Die Hauptfrage in dieser Arbeit gilt allerdings nicht den kognitiven Interventionseffekten.

Die Resultate dieser Studie unterstützen die Ergebnisse vorheriger Studien und zeigen ebenfalls einen negativen Zusammenhang zwischen hippocampaler Volumenatrophie und den Werten des „Verbal Long Delayed Free Recall Test“ als Maß für das episodische Gedächtnis bei LKS- Patienten als einer Risikogruppe für die AD.

C) Weitere Ergebnisse

Die rein anatomische Analyse erbringt eine nicht signifikante Veränderung des hippocampalen Volumens und der gesamten kortikalen Dicke. Das entspricht einer kortikalen Degeneration von 0,23 % pro Jahr; verglichen mit den Ergebnissen in anderen Studien mit Abnahmen von bis zu 1,95 % pro Jahr (3,9 % in zwei Jahren) ist das ein relativ geringer Wert (Burggren *et al.*, 2011). Es gibt aber auch Studien mit vergleichbar geringer kortikaler Dickengeneration von 0,59 % pro Jahr bei AD-Patienten (Fjell *et al.*, 2012). Es ist aber eine signifikante Abnahme des Amygdalavolumens aufgezeigt. Wie schon in Kapitel 1.4 beschrieben, spielt das Amygdalavolumen neben dem hippocampalen Volumen eine wichtige prognostische Rolle (Sachdev *et al.*, 2013) und korreliert mit verschlechterten kognitiven Funktionen (Liu *et al.*, 2012).

Wie in Kapitel 3.3 dargestellt, gab es in beiden Analyseverfahren (vertexweises und atlasbasiertes Verfahren) eine signifikante negative Korrelation zwischen frontopolarer kortikaler Dickengeneration innerhalb von sechs Monaten (Z1-Z0) und den Werten im CVLT 4 zum Zeitpunkt 0 (Abb. 8). Dies wird unterstützt durch die Erkenntnis, dass mittelventrolaterale und frontale Areale eine Aktivität in positiver Korrelation zum Verschlüsseln von Einzelheiten im

episodischen Gedächtnis zeigen (Henson, Shallice, & Dolan, 1999; Wagner *et al.*, 1998). Weiterhin finden sich sowohl zu frontalen Atrophien als auch zu dortigen Aktivitäten negative Assoziationen mit den Ergebnissen von Wiedererkennungstests und vermehrt von „Cued Recall Tests“ im episodischen Gedächtnis (Petrides, 1994; Rugg *et al.*, 1998). Die negative Beziehung der frontopolen kortikalen Degenerationen zu den Werten im CVLT 4 (Z0) verdeutlicht einmal mehr, dass mehrere kortikale Areale auf das episodische Gedächtnis und dessen Funktion Einfluss nehmen.

Im Vergleich der ApoE-positiven mit der ApoE-negativen Gruppe innerhalb der Studiengruppe schneiden die ApoE-negativen Patienten insgesamt mit besseren Werten im CVLT 4 ab. Die ApoE-positiven Patienten zeigen in beiden eingesetzten Analyseverfahren (vertexweisem und atlasbasiertem Verfahren; beides nicht korrigiert für Bonferroni oder Benjamini-Hochberg) vermehrte negative Korrelationen zwischen kortikaler Degeneration und verschlechterten Werten im CVLT 4 im Vergleich zu den ApoE-negativen Personen (siehe Tabelle A und B im Appendix); allerdings ohne nachweisbare Unterschiede in der Fisher-Transformation (siehe Kapitel 3.3). Dieses Ergebnis wird durch eine ältere Studie von Caselli und Mitarbeitern gestützt, in der signifikant schlechtere CVLT-4-Werte bei ApoE-positiven im Vergleich zu ApoE-negativen Patienten gefunden wurden (Caselli *et al.*, 2004). Dass der ApoE Genotyp die zugrundeliegenden pathologischen Prozesse und damit die Ausprägung von Biomarkern beeinflusst, ist aus der Literatur bekannt (z.B. Selnes *et al.*, 2013).

4.3 Hypothesengenerierung

Der „Verbal Long Delayed Free Recall“ ist auch in dieser Arbeit als ein mögliches Instrument zur Frühdiagnose bei aLKS auffällig (Perri *et al.*, 2005; Rabin *et al.*, 2009; Ribeiro *et al.*, 2007; Small *et al.*, 2000). Die hippocampale Volumenatrophie und ihre negative Korrelation zu den Ergebnissen des „Verbal Long Delayed Free Recall“ bestätigt diese Arbeit als mögliche frühe diagnostische verwertbare Veränderungen.

Bei der Suche nach Atrophien oder kortikalen Degenerationen bei LKS-Patienten sollte man sich nicht nur auf den medialen Temporallappen (MTL) beschränken, sondern, wie diese Studie anhand der kortikalen Degeneration im parietalen Bereich zeigt, zusätzlich weitere Gehirnregionen berücksichtigen. Das episodische Gedächtnis ist eine kognitive Gedächtnisfunktion, die über mehrere Areale verteilt ist (Tulving, 2002). Bereits frühere Studien zeigen einen negativen Zusammenhang parietaler Areale mit kognitiven Dysfunktionen des episodischen Gedächtnisses auf (Jacobs *et al.*, 2013; Jacobs, Van Boxtel, Jolles, *et al.*, 2012). Die an gesunden Probanden in einer eventbezogenen funktionalen MRT-Aufnahme gemessenen parietalen Areale sind mit dem Arbeitsgedächtnis assoziiert, welches im episodischen Gedächtnis eine wichtige Rolle bei der Verschlüsselung von Informationen zur späteren Erinnerung spielt (Champod & Petrides, 2007).

4.4 Limitationen

Es gibt in dieser Studie einige Limitationen zu beachten. Zunächst ist die zugrundeliegende Studie als eine Interventionsstudie angelegt. Somit ist es schwierig, zwischen Interventionseffekten und krankheitsbedingten Auswirkungen zu differenzieren. Die geringe, nicht signifikante Veränderung der kortikalen Dicke und des hippocampalen Volumens innerhalb der sechs Monate Beobachtungszeit ist möglicherweise auch ein Erfolg der Intervention in diesem Zeitraum.

Des Weiteren schließt diese Studie nur LKS-Patienten ein, aber weder eine gesunde, dem Alter und der Bildung angepasste Kontrollgruppe noch Patienten mit einer AD. Somit fehlen die direkten Vergleiche und Kontrollen für altersbezogene Abnahmen.

Insgesamt ist die Probandengruppe in ihrer Größe und damit die statistische Aussagekraft limitiert. Für manche Analysen, zum Beispiel den ApoE-Vergleich, war die Anzahl an Probanden in dieser Studie zu gering, um die Gruppe nochmals aufzuteilen (siehe auch die Z-Werte der Fisher-Transformation in Kapitel 3.3).

Eine wichtige Limitation stellt außerdem die kurze Zeitspanne zwischen den Aufnahmen dar. Sechs Monate sind möglicherweise zu kurz, um signifikante Atrophien, Degenerationen oder Veränderungen in den Ergebnissen der neuropsychologischen Tests zu entwickeln.

Weiterhin verbleibt nach der Bonferoni-Korrektur kein signifikantes Ergebnis der atlasbasierten Analysen; allerdings sind diese Korrekturen in der Literatur nicht unumstritten und gelten als konservativ. Durch ein zu hohes Signifikanzniveau kann es zu Typ-II-Fehlern kommen (Lieberman & Cunningham, 2009).

4.5 Fazit

Die Studie erbringt interessante Ergebnisse wie die Assoziation der kortikalen Degeneration im parietalen Areal der linken Hemisphäre und der hippocampalen Volumenatrophie mit den Ergebnissen des „Verbal Long Delayed Free Recall Test“, repräsentativ für episodische Gedächtnisfunktionen. Meines Wissens gibt es noch keine Studie, die ähnliche Assoziationen zwischen der kortikalen Dickendegeneration im parietalen Bereich der linken Hemisphäre und dem „Verbal Long Delayed Free Recall Test“ gezeigt hat. Eine weitere Neuheit ist die bereits nach sechs Monaten Beobachtungszeit gemessene hippocampale Volumenatrophie in negativer Korrelation zu den Werten des „Verbal Long Delayed Free Recall Test“(Z0), während andere Studien diese Korrelation erst nach längeren Beobachtungszeiträumen feststellen (Beyer *et al.*, 2013).

Diese Ergebnisse sollten ein Anstoß sein, in Folgestudien zur LKS oder zur AD auch die parietalen Areale in komplexere Analysen einzubeziehen, da sie zeigen, dass eine MRT-Diagnostik

auf kortikale Degenerationen und Atrophien sowie Resultate kognitiver Tests und deren Korrelation bedeutsam zur Früherkennung der AK sein könnten. Die Hypothese des möglichen positiven Therapieeffekts der Intervention ist erst noch zu belegen. Die Einordnung der longitudinalen Abnahme von Volumen und kortikaler Degeneration, ähnlich der Werte einer gesunden Kontrollgruppe im Ergebnisanteil, deutet möglicherweise auf diesen Effekt hin.

Folgestudien sollten einen längeren Zeitraum umfassen, da sich dann Degenerationen oder Atrophien deutlicher darstellen und auch mögliche Ergebnisveränderungen in den neuropsychologischen Tests eindrucksvoller sichtbar sind. Weiterhin sollten in Folgestudien Kontrollgruppen mitgeführt werden, um einen aussagekräftigen Vergleich erzielen zu können.

Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurden Zusammenhänge zwischen kortikaler beziehungsweise hippocampaler Atrophie und Defiziten im episodischen Gedächtnis bei Patienten mit einer amnestischen leichten kognitiven Störung (aLKS) untersucht. Die Daten basierten auf einer longitudinalen Studie mit 62 aLKS-Patienten. Die Probanden wurden im Abstand von sechs Monaten mittels kranialer Kernspintomografie und umfassender neuropsychologischer Testung untersucht. Die Frage der Arbeit war, in welchen anderen Areale außer in den bereits als relevant erkannten Strukturen des medialen Temporallappens kortikale Veränderungen innerhalb des Untersuchungszeitraums mit der episodischen Gedächtnisleistung assoziiert sind.

Kortikale Dicke und hippocampales Volumen wurden mittels der FreeSurfer-Software aus den T1-gewichteten MRT-Aufnahmen bestimmt. Die episodische Gedächtnisleistung wurde durch den „Verbal Long Delayed Free Recall“ (CVLT 4) bestimmt. Assoziationen zwischen den bildgebenden und kognitiven Variablen wurden sowohl anhand von Querschnitts- (Zeitpunkt 0) als auch Longitudinaldaten (nach 6 Monaten; Zeitpunkt 1) untersucht.

In den Querschnittsdaten zeigte sich eine signifikante positive Assoziation zwischen der kortikalen Dicke im linkshemisphärischen superiorparietalen und supramarginalen Areal und den Messungen zum Zeitpunkt 0 (Z0) im CVLT 4, gestützt auch durch Ergebnisse anhand eines atlasbasierten Verfahrens von Desikan et al.. Eine geringe kortikale Dicke in diesen Arealen war mit einem schlechteren Ergebnis im „Verbal Long Delayed Free Recall Test“ assoziiert. Es zeigte sich außerdem ein starker positiver Einfluss der Kovariable Alter auf unser Ergebnis wie auch schon in der Literatur beschrieben. Weiterhin wurde eine signifikante positive Korrelation zwischen dem Volumen des linken Hippocampus und den Ergebnissen im CVLT 4 (Z0) identifiziert. Ebenso stand ein geringeres hippocampales Volumen in Beziehung zu einer schlechteren Performance im „Verbal Long Delayed Free Recall“.

In der Longitudinalanalyse fanden sich keine signifikanten Veränderungen der gesamten kortikalen Dicke oder im hippocampalen Volumen. Im Rahmen der Analyse ergab sich eine signifikante positive Beziehung sowohl zwischen der Volumenabnahme im linken Hippocampus als auch der Abnahme der kortikalen Gesamtdicke in den sechs Monaten und den Werten im CVLT 4 zum Zeitpunkt 0.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigten eine Beziehung parietaler Areale mit dem „Verbal Long Delayed Free Recall“. Zusätzlich zum medialen Temporallappen stellten sich damit neue Areale, welche mit dem episodischen Gedächtnis assoziiert sind, dar. Ein weiteres Resultat ist eine Korrelation zwischen der Änderung des hippocampalen Volumens mit Dysfunktionen im „Delayed Recall“ in nur sechs Monaten Beobachtung. Anhand der Ergebnisse ergab sich ein Zusammenhang

sowohl zwischen kortikaler Degeneration in parietalen Arealen als auch linksseitiger hippocampaler Volumenatrophie mit Defiziten im episodischen Gedächtnis der aLKS-Patienten.

Parietale kortikale Kortexdegenerationen und hippocampale Volumenatrophie spielen eine wichtige Rolle für Dysfunktionen im episodischen Gedächtnis. Während die hippocampale Volumenatrophie schon länger als wichtiger Biomarker zur Frühdiagnostik in LKS-Patienten gilt, stellt die parietale kortikale Dickendegeneration in Assoziation zu episodischen Gedächtnisdysfunktionen einen Ausblick auf einen potentiellen neuen Marker dar, der allerdings noch weiterführender Studien Bedarf.

Danksagung:

Nach einigen Jahren der intensiven Arbeit liegt Ihnen nun die endgültige Version meiner Dissertation vor. Während all der Zeit erhielt ich Unterstützung und Beistand, die zum Erfolg der Arbeit beigetragen haben.

In erster Linie möchte ich meiner Doktormutter und Leiterin der Studie, Frau Privatdozentin Dr. med. Katharina Bürger, danken, die mich immer unterstützt hat und sich auch trotz örtlicher Distanz immer Zeit für meine Dissertation nahm. Vielen Dank dafür.

Ebenso ein großer Dank gilt meinem direkten Betreuer der Dissertation, Herr Ph. D. Ruthger Righart. Dank seiner Hilfe fiel es mir leichter mich in der Welt der Neurowissenschaften zurechtzufinden. Er hatte immer ein offenes Ohr für meine Fragen und stand mir mit Rat zur Seite. Gleiches gilt auch fürs restliche Neuroimaging-Team bezüglich guter Ratschläge und hilfreichen Rückmeldungen zu meinen Forschungsergebnissen und deren Präsentation.

Zu guter Letzt gilt ein Dank auch meiner Familie, Freunden und weiteren Unterstützern, die mich immer wieder aufgebaut haben, für mich da waren und mich darin bestärkt haben, die Arbeit bis zum heutigen endgültigen Ergebnis fortzuführen.

All diesen Personen und all jenen Unterstützern, die ich namentlich hier nicht erwähnt habe, gebührt mein herzlichster und hochachtungsvoller Dank.

Appendix

A

GLMFit; Cluster mit regionalen kortikalen Dickenveränderungen in Assoziation zu den neuropsychologischen Tests

Test	Apo-E	Areal	p-Wert	Clustergröße
Korrelation zwischen anatomischen kortikalen Veränderungen und Basiswerten aus neuropsychologischen Testungen				
CVLT 4	+	L rostralmittelfrontal	$-4,0 \times 10^{-4}$	78,23 mm ²
DSB	+	R präzentral	$-1,1 \times 10^{-4}$	63,87 mm ²
DSB	-	L superiorfrontal	$5,0 \times 10^{-5}$	59,87 mm ²
DSB	-	L rostralmittelfrontal	$2,5 \times 10^{-4}$	80,64 mm ²
TMT-A	+	L superiorfrontal	$8,4 \times 10^{-5}$	60,93 mm ²
TMT-A	+	L fusiform	$1,3 \times 10^{-4}$	68,64 mm ²
Korrelation zwischen anatomischen kortikalen Veränderungen und Veränderungen in neuropsychologischen Testergebnissen				
Test	Apo-E	Areal	p-Wert	Clustergröße
CVLT 4	+	R lingual	$1,6 \times 10^{-4}$	82,56 mm ²
CVLT 4	+	L supramarginal	$2,3 \times 10^{-4}$	52,19 mm ²
CVLT 4	+	L precuneus	$-3,3 \times 10^{-5}$	117,61 mm ²
CVLT 4	-	L mitteltemporal	$7,3 \times 10^{-5}$	98,09 mm ²

TMT-A = Trail Making Test A; DSB = Digit Span Backwards Test; CVLT = California Verbal Learning Test; R = rechte Hemisphäre; L = linke Hemisphäre

B

Atlasbasiertes Verfahren; kortikale Dickenveränderungen in Assoziation zu den neuropsychologischen Tests in ApoE-Gruppen

Korrelation zwischen anatomischen kortikalen Dickenveränderungen und Veränderungen in neuropsychologischen Testergebnissen in der ApoE-positiven Gruppe				
Areal	CVLT 4	TMT-A	DSB	
L caudalanteriorcingulär	$r = 0,453; p = 0,012$	$r = -0,073; p = 0,703$	$r = -0,187; p = 0,324$	
L rostralanteriorcingulär	$r = -0,136; p = 0,472$	$r = 0,464; p = 0,010$	$r = -0,154; p = 0,415$	
R isthmuscingulär	$r = 0,172; p = 0,363$	$r = -0,439; p = 0,015$	$r = -0,056; p = 0,769$	
R medialorbitofrontal	$r = 0,048; p = 0,800$	$r = -0,005; p = 0,981$	$r = -0,427; p = 0,019$	
Korrelation zwischen anatomischen kortikalen Dickenveränderungen und Veränderungen in neuropsychologischen Testergebnissen in der ApoE-negative Gruppe				
Areal	CVLT 4	TMT-A	DSB	
L Balkensts	$r = 0,040; p = 0,851$	$r = -0,518; p = 0,009$	$r = 0,151; p = 0,481$	
L parahippocampal	$r = 0,024; p = 0,911$	$r = 0,106; p = 0,621$	$r = 0,468; p = 0,021$	

L superiorparietal	$r = 0,076; p = 0,723$	$r = -0,213; p = 0,318$	$r = -0,446; p = 0,029$
R Balkensts	$r = 0,003; p = 0,990$	$r = -0,485; p = 0,016$	$r = 0,255; p = 0,229$
R Inferiorparietal	$r = 0,253; p = 0,232$	$r = -0,127; p = 0,554$	$r = -0,565; p = 0,004$
R parahippocampal	$r = -0,117; p = 0,587$	$r = -0,469; p = 0,021$	$r = 0,425; p = 0,038$

Korrelation zwischen anatomischen kortikalen Dickenveränderungen und Basiswerten aus neuropsychologischen Testungen in der ApoE-positiven Gruppe

Areal	CVLT 4	TMT-A	DSB
L isthmuscingulär	$r = 0,254; p = 0,175$	$r = -0,053; p = 0,780$	$r = -0,403; p = 0,027$
L medialorbitofrontal	$r = 0,422; p = 0,020$	$r = -0,050; p = 0,793$	$r = 0,073; p = 0,700$
L Pars orbitalis	$r = 0,577; p = 0,001$	$r = 0,039; p = 0,840$	$r = 0,088; p = 0,645$
L rostralmittelfrontal	$r = 0,515; p = 0,004$	$r = -0,227; p = 0,228$	$r = 0,230; p = 0,221$
L supramarginal	$r = 0,441; p = 0,015$	$r = 0,073; p = 0,700$	$r = 0,151; p = 0,426$
L transverstemporal	$r = 0,244; p = 0,194$	$r = -0,430; p = 0,018$	$r = 0,047; p = 0,804$
R lateralorbitofrontal	$r = 0,401; p = 0,028$	$r = 0,331; p = 0,074$	$r = 0,114; p = 0,550$
R mitteltemporal	$r = 0,296; p = 0,113$	$r = 0,102; p = 0,591$	$r = 0,395; p = 0,031$
R rostralmittelfrontal	$r = 0,449; p = 0,013$	$r = 0,074; p = 0,699$	$r = 0,144; p = 0,448$
R superiorfrontal	$r = 0,429; p = 0,018$	$r = 0,293; p = 0,116$	$r = 0,175; p = 0,354$

Korrelation zwischen anatomischen kortikalen Dickenveränderungen und Basiswerten aus neuropsychologischen Testungen in der ApoE-negativen Gruppe

Areal	CVLT 4	TMT-A	DSB
L caudalanteriorcingulär	$r = 0,109; p = 0,614$	$r = 0,296; p = 0,161$	$r = -0,463; p = 0,023$
L fusiform	$r = 0,094; p = 0,662$	$r = 0,165; p = 0,440$	$r = -0,475; p = 0,025$
L parahippocampal	$r = 0,267; p = 0,206$	$r = 0,210; p = 0,326$	$r = -0,603; p = 0,002$
L Pars orbitalis	$r = 0,129; p = 0,547$	$r = 0,220; p = 0,301$	$r = -0,413; p = 0,045$
L precuneus	$r = -0,522; p = 0,009$	$r = -0,052; p = 0,810$	$r = 0,240; p = 0,258$
L posteriorcingulär	$r = 0,099; p = 0,646$	$r = 0,435; p = 0,034$	$r = -0,274; p = 0,195$
L rostralmittelfrontal	$r = 0,151; p = 0,482$	$r = -0,018; p = 0,934$	$r = -0,437; p = 0,033$
L superiorfrontal	$r = 0,137; p = 0,522$	$r = 0,305; p = 0,147$	$r = -0,429; p = 0,037$
L superiortemporal	$r = 0,357; p = 0,087$	$r = 0,102; p = 0,634$	$r = -0,506; p = 0,012$
R isthmuscingulär	$r = 0,016; p = 0,942$	$r = 0,454; p = 0,026$	$r = -0,544; p = 0,006$
R lateraloccipital	$r = 0,335; p = 0,110$	$r = 0,014; p = 0,948$	$r = -0,439; p = 0,032$
R superiorfrontal	$r = 0,256; p = 0,227$	$r = 0,228; p = 0,284$	$r = -0,431; p = 0,036$

TMT-A = Trail Making Test A; DSB = Digit Span Backwards Test; CVLT = California Verbal Learning Test; R = rechte Hemisphäre; L = linke Hemisphäre

C

Bemerkungen zu manuellen Kontrollen der Aufnahmen in TkMedit

Patient	Bemerkung MRT (Z0)	Bemerkung MRT (Z1)	Bemerkung Longitudinalanalyse
Kis_6d9u5i	wenige Seg.-Probleme orbitofrontal Folien 144-157	–	wenig, nicht zu entfernende Rest-Pial
Kis_58qhgb	wenige Seg.-Probleme orbitofrontal	–	wenig Rest-Pial; nicht zu entfernen.
Kis_j3jat8	wenig fehlende Segmentation rechts temporal	wenig fehlende Segmentation rechts temporal	wenig Rest-Pial; nicht zu entfernen.
<i>Kis_m1kox4</i>	<i>fehlend-segmentierte Areale parietal Folien 111–125; Folien 79–86 parietal + Insula</i>	kleine temporale und frontale Seg.-Probleme	<i>(nicht vorhanden)</i>
Kis_mjbpjc	–	–	wenig Rest-Pial temporal, nicht zu korrigieren
Kis_mthh8y	–	–	wenig Rest-Pial links temporal
Kis_z7akz0	–	temporale Seg.-Probleme links Folien 123–155	wenig Rest-Pial temporal
Kis_m3d8xl	–	–	wenig Rest-Pial temporal bds.
Kis_35zgom	wenige Seg.-Fehler Folien 150–184	–	–
Kis_ascxmj	–	wenig fehlende Seg. rechts temporal Folien 125–137, links temporal Folien 125–137, orbitofrontal 159–161	kleine temporale Seg.-Fehler; wenig Rest-Pial
Kis_vbyitg	–	–	wenig Rest-Pial
Kis_dbqfnr	–	Seg.-Probleme rechts temporal Folien 130–150	fehlende Seg. rechts temporal; wenig Rest-Pial temporal
Kis_k80e71	kleine Seg.-Fehler	–	wenig Rest-Pial frontal +

	orbitofrontal Folien 150–178		temporal
Kis_ow88no	–	–	wenig Rest-Pial temporal
Kis_ky3wie	kleine Seg.-Fehler temporal rechts	kleine Diff.-Probleme temporal und frontal	wenig Rest-Pial
Kis_feh727	wenig fehlende Seg. parietal Folien 76–83	–	wenig Rest-Pial temporal
<i>Kis_saoceg</i>	–	<i>Laut der verantwortlichen MTA Frau Coates nicht aufgetaucht zum Termin</i>	–
Kis_157t7b	–	–	wenig Rest-Pial temporal
Kis_g1iucv	kleine frontale + temporale Seg.-Fehler	leichte temporale Seg.-Probleme beidseits	wenige Seg.-Probleme rechts temporal + wenig Rest-Pial temporal bds.
Kis_4kpuf0	wenig fehlende frontale Seg.	–	wenig Rest-Pial temporal
Kis_w296u4	–	–	wenig Rest-Pial temporal
<i>Kis_i49msk</i>	<i>fehlende Seg. frontal Folien 179–186; temporal Folien 123–148; parietal Folien 126–132 + 84–95</i>	leichte Diff.-Probleme links temporal	–
Kis_ll4aj2	–	–	wenig Rest-Pial temporal nicht zu entfernen
Kis_cdj0wh	–	–	wenig nicht zu entfernende Rest-Pial
Kis_ny13xe	–	–	wenig Rest-Pial temporal
Kis_pk9wyc	leichte Seg.-Probleme parietal Folien 90–98; links orbitofrontal Folien 157–187	Seg.-Fehler temporal links Folien 123–150	wenig Rest-Pial in Freeview
Kis_bfdlw7	–	–	wenig Rest-Pial
Kis_g9v120	fehlende Seg. temporal	–	wenig Rest-Pial
Kis_ds9419	–	kleine Seg.-Probleme links temporal	wenig Rest-Pial
Kis_05hzza	kleine Seg.-Probleme orbitofrontal u. temporal	–	kleine Seg.-Probleme frontal + wenig Rest-Pial

Kis_bpjcm	–	–	wenig Rest-Pial
Kis_hh8yhx	fehlende Seg. temporal und parietal	–	wenig Rest-Pial
Kis_5f3f58	kleine Seg.-Fehler orbitofrontal	fehlende Seg. frontal Folien 181–188; temporale Seg.-Probleme Folien 132–142	Seg.-Probleme temporal Folien 133–149 + frontal ein wenig
Kis_qhgbom	kleine Seg.-Fehler orbitofrontal	–	fehlende Seg. temporal Folien 164–177 + Pial
Kis_2hy2z7	kleine temporale u. frontale Seg.-Fehler	kleine Seg.-Probleme rechts temporal Folien 116–125; links temporal 113–152, Insulae 135–147	wenig Seg.-Probleme temporal Folien 145–150 + 159–180
Kis_akz06d	–	–	wenig fehlende Seg. temporal rechts Folien 150–163
Kis_5ykqp	–	kleine fehlende Seg. temporal links Folien 108–140; rechts temporal 135–143	wenig verbliebener nicht zu entfernender Rest-Pial
Kis_tidi3c	geringe temporale Seg.-Probleme	–	Pial Folien 79–93
Kis_d8xlm1	–	temporale leichte Seg.-Probleme rechts Folien 105–155	fehlende Seg. in kleinen Arealen rechts temporal Folien 160–171+136–139
Kis_kox4js	–	–	wenig Pial
Kis_wgh4im	<i>parietal Seg.-Fehler; Bewegungsartefakte</i>	–	–
Kis_eqgj1j	<i>Temporal-Pol-Infarkt</i>	–	–
Kis_rnzxds	–	–	wenig Pial
Kis_cu2ya8	kleine Seg.-Fehler frontal u. temporal	–	wenig fehlende Seg. rechte Insula Folien 141–147
Kis_s8gqdp	wenige Seg.-Probleme temporal und frontal	kleine Seg.-Fehler parietal Folien 137–156, lateral rechts Folien 142–164; frontal Folien 182–189	geringe Seg.-Probleme rechts temporal Folien 151–168, links 164–182
Kis_gj0sqm	–	–	–

Kis_weoj8w	–	geringe Seg.-Probleme rechts temporal Folien 122–155 und links temporal 126–154	kleine Seg.-Fehler temporal links Folien 146–152 + 161–167; Pial temporal rechts Folien 135–140
Kis_103tot	–	–	Rest-Pial Folien 65–71 + temporal Folien 146–158
Kis_6kg9u1	–	leichte temporale Seg.- Probleme	wenig nicht zu korrigierende Pial
Kis_jat87r	–	–	kleine Seg.-Probleme links temporal Folien 112–116; größere Probleme okzipital
Kis_enny02	–	–	nicht zu entfernende Pial temporal links Folien 117– 123 + 141–150 + rechts Folien 150–158
Kis_u3ul4j	fehlende Seg. Insula Folien 118–135	–	wenig temporales Pial Folien 119–126; Insula fehlende Seg. Folien 106– 155
<i>Kis_12p1ru</i>	<i>frontale Seg.-Probleme Folien 179–193; temporal fehlende Seg. Folien 117– 128; okzipital Seg.-Fehler Folien 52–72</i>	–	–
Kis_aikvab	–	–	wenige Seg.-Probleme temporal Folien 145–155; Pial links temporal 120– 135
Kis_o3kfck	kleine Seg-Probleme temporal	–	wenig nicht zu entfernende Pial Folien 81–86+109–142
Kis_w6lcjz	–	–	minimale Seg.-Probleme temporal links Folien 136– 155 + 169–174 + temporal rechts Folien 142–161
<i>Kis_x4ssj9</i>	<i>große temporale Seg.- Probleme, meist links,</i>	–	–

	<i>wenige Probleme parietal</i>		
<i>Kis_rk6ccb</i>	–	<i>zu viele Bewegungsartefakte</i>	–
Kis_et2czb	–	–	–
Kis_if7lf8	kleine Seg.-Fehler links temporal und frontal Folien 155.179	kleine Seg.-Probleme links temporal Folien 127–147	wenig nicht zu entfernende Pial okzipital Folien 69–72
Kis_296qle	kleine temporale Seg.-Fehler	kleine Seg.-Probleme orbitofrontal Folien 156–166; Insula links 137–147; rechts 125–132; temporal links 119–138	Insula Seg.-Probleme links Folien 161–169; wenig temporale Seg.-Probleme
Kis_jxhkt1	–	kleine parietale Seg.-Fehler Folien 82–86 u links temporal Folien 119–145	wenig nicht zu entfernende Pial temporal
Kis_mlpeaf	kleine Seg-Fehler links orbitofrontal	wenig fehlende Seg. frontal Folien 131–142	wenig nicht zu entfernende Pial temporal
Kis_fog6p4	–	kleine Seg.-Probleme orbitofrontal; linke Insula	wenig nicht zu entfernende Pial
Kis_098ym0	–	wenig fehlende Seg. temporal rechts Folien 109–141; Seg.-Probleme parietal Folien 104–111	–
Kis_kiyduy	kleine Seg.-Probleme links temporal	klein wenig parietal fehlende Seg.	–
<i>Kis_s51ugu</i>	<i>frontal fehlende Segmentation Folien 153–185; temporal Folien 81–150; okzipital Folien 33–64</i>	wenig frontale Seg.-Probleme Folien 160–180	–
Kis_xfnjwu	–	wenige Seg.-Fehler temporal u. okzipital	wenig Pial, aber nicht zu entfernen
Kis_4namcf	sehr kleine temporale Seg.-Probleme	Seg.-Fehler bds. temporal Folien 132–155	wenig Seg.-Probleme frontal

kursiv = Drop-outs

Quellenangabe

- Artero, S., Petersen, R., Touchon, J., & Ritchie, K. (2006). Revised criteria for mild cognitive impairment: validation within a longitudinal population study. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 22(5-6), 465-470. doi: 10.1159/000096287
- Atienza, M., Atalaia-Silva, K. C., Gonzalez-Escamilla, G., Gil-Neciga, E., Suarez-Gonzalez, A., & Cantero, J. L. (2011). Associative memory deficits in mild cognitive impairment: the role of hippocampal formation. *Neuroimage*, 57(4), 1331-1342. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.05.047
- Bastin, C., Feyers, D., Majerus, S., Balteau, E., Degueldre, C., Luxen, A., . . . Collette, F. (2012). The neural substrates of memory suppression: a fMRI exploration of directed forgetting. *PLoS One*, 7(1), e29905. doi: 10.1371/journal.pone.0029905
- Beck, A. T., Steer, R. A., Ball, R., & Ranieri, W. (1996). Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients. *J Pers Assess*, 67(3), 588-597. doi: 10.1207/s15327752jpa6703_13
- Beyer, M. K., Bronnick, K. S., Hwang, K. S., Bergsland, N., Tysnes, O. B., Larsen, J. P., . . . Apostolova, L. G. (2013). Verbal memory is associated with structural hippocampal changes in newly diagnosed Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 84(1), 23-28. doi: 10.1136/jnnp-2012-303054
- Blacker, D., & Tanzi, R. E. (1998). The genetics of Alzheimer disease: current status and future prospects. *Arch Neurol*, 55(3), 294-296.
- Bortz, W. M. (2005). Biological basis of determinants of health. *Am J Public Health*, 95(3), 389-392. doi: 10.2105/AJPH.2003.033324
- Braak, H., & Braak, E. (1988). Neuropil threads occur in dendrites of tangle-bearing nerve cells. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 14(1), 39-44.
- Braak, H., & Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*, 82(4), 239-259.
- Brickman, A. M., Siedlecki, K. L., Muraskin, J., Manly, J. J., Luchsinger, J. A., Yeung, L. K., . . . Stern, Y. (2011). White matter hyperintensities and cognition: testing the reserve hypothesis. *Neurobiol Aging*, 32(9), 1588-1598. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2009.10.013
- Brooks, B. L., Weaver, L. E., & Scialfa, C. T. (2006). Does impaired executive functioning differentially impact verbal memory measures in older adults with suspected dementia? *Clin Neuropsychol*, 20(2), 230-242. doi: 10.1080/13854040590947461
- Burggren, A. C., Renner, B., Jones, M., Donix, M., Suthana, N. A., Martin-Harris, L., . . . Bookheimer, S. Y. (2011). Thickness in entorhinal and subicular cortex predicts episodic memory decline in mild cognitive impairment. *Int J Alzheimers Dis*, 2011, 956053. doi: 10.4061/2011/956053

- Burzynska, A. Z., Nagel, I. E., Preuschhof, C., Gluth, S., Backman, L., Li, S. C., . . . Heekeren, H. R. (2012). Cortical thickness is linked to executive functioning in adulthood and aging. *Hum Brain Mapp*, *33*(7), 1607-1620. doi: 10.1002/hbm.21311
- Busch, R. M., Booth, J. E., McBride, A., Vanderploeg, R. D., Curtiss, G., & Duchnick, J. J. (2005). Role of executive functioning in verbal and visual memory. *Neuropsychology*, *19*(2), 171-180. doi: 10.1037/0894-4105.19.2.171
- Buschert, V. C., Friese, U., Teipel, S. J., Schneider, P., Merensky, W., Rujescu, D., . . . Buerger, K. (2011). Effects of a newly developed cognitive intervention in amnesic mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease: a pilot study. *J Alzheimers Dis*, *25*(4), 679-694. doi: 10.3233/JAD-2011-100999
- Cabeza, R. (2002). Hemispheric asymmetry reduction in older adults: the HAROLD model. *Psychol Aging*, *17*(1), 85-100.
- Carmichael, O., McLaren, D. G., Tommet, D., Mungas, D., Jones, R. N., & for the Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2012). Coevolution of brain structures in amnesic mild cognitive impairment. *Neuroimage*, *66C*, 449-456. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.10.029
- Caroli, A., Testa, C., Geroldi, C., Nobili, F., Guerra, U. P., Bonetti, M., & Frisoni, G. B. (2007). Brain perfusion correlates of medial temporal lobe atrophy and white matter hyperintensities in mild cognitive impairment. *J Neurol*, *254*(8), 1000-1008. doi: 10.1007/s00415-006-0498-z
- Caselli, R. J., & Reiman, E. M. (2013). Characterizing the preclinical stages of Alzheimer's disease and the prospect of presymptomatic intervention. *J Alzheimers Dis*, *33 Suppl 1*, S405-416. doi: 10.3233/JAD-2012-129026
- Caselli, R. J., Reiman, E. M., Osborne, D., Hentz, J. G., Baxter, L. C., Hernandez, J. L., & Alexander, G. G. (2004). Longitudinal changes in cognition and behavior in asymptomatic carriers of the APOE e4 allele. *Neurology*, *62*(11), 1990-1995.
- Champod, A. S., & Petrides, M. (2007). Dissociable roles of the posterior parietal and the prefrontal cortex in manipulation and monitoring processes. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *104*(37), 14837-14842. doi: 10.1073/pnas.0607101104
- Chang, Y. L., Jacobson, M. W., Fennema-Notestine, C., Hagler, D. J., Jr., Jennings, R. G., Dale, A. M., . . . Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2010). Level of executive function influences verbal memory in amnesic mild cognitive impairment and predicts prefrontal and posterior cingulate thickness. *Cereb Cortex*, *20*(6), 1305-1313. doi: 10.1093/cercor/bhp192
- Chelazzi, L., Miller, E. K., Duncan, J., & Desimone, R. (1993). A neural basis for visual search in inferior temporal cortex. *Nature*, *363*(6427), 345-347. doi: 10.1038/363345a0
- Chiang, G. C., Insel, P. S., Tosun, D., Schuff, N., Truran-Sacrey, D., Raptentsetsang, S., . . . Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2011). Identifying cognitively healthy elderly individuals with subsequent memory decline by using automated MR temporoparietal volumes. *Radiology*, *259*(3), 844-851. doi: 10.1148/radiol.11101637

- Courtney, S. M., Ungerleider, L. G., Keil, K., & Haxby, J. V. (1997). Transient and sustained activity in a distributed neural system for human working memory. *Nature*, *386*(6625), 608-611. doi: 10.1038/386608a0
- Dale, A. M., Fischl, B., & Sereno, M. I. (1999). Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage*, *9*(2), 179-194. doi: 10.1006/ning.1998.0395
- de Toledo-Morrell, L., Dickerson, B., Sullivan, M. P., Spanovic, C., Wilson, R., & Bennett, D. A. (2000). Hemispheric differences in hippocampal volume predict verbal and spatial memory performance in patients with Alzheimer's disease. *Hippocampus*, *10*(2), 136-142. doi: 10.1002/(SICI)1098-1063(2000)10:2<136::AID-HIPO2>3.0.CO;2-J
- de Toledo Ferraz Alves, T. C., Ferreira, L. K., Wajngarten, M., & Busatto, G. F. (2010). Cardiac disorders as risk factors for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, *20*(3), 749-763. doi: 10.3233/JAD-2010-091561
- Desikan, R. S., Segonne, F., Fischl, B., Quinn, B. T., Dickerson, B. C., Blacker, D., . . . Killiany, R. J. (2006). An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage*, *31*(3), 968-980. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.01.021
- Desmond, J. E., & Glover, G. H. (2002). Estimating sample size in functional MRI (fMRI) neuroimaging studies: statistical power analyses. *J Neurosci Methods*, *118*(2), 115-128.
- Dickerson, B. C., Fenstermacher, E., Salat, D. H., Wolk, D. A., Maguire, R. P., Desikan, R., . . . Fischl, B. (2008). Detection of cortical thickness correlates of cognitive performance: Reliability across MRI scan sessions, scanners, and field strengths. *Neuroimage*, *39*(1), 10-18. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.08.042
- Dickerson, B. C., Wolk, D. A., & Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2012). MRI cortical thickness biomarker predicts AD-like CSF and cognitive decline in normal adults. *Neurology*, *78*(2), 84-90. doi: 10.1212/WNL.0b013e31823efc6c
- Douaud, G., Menke, R. A., Gass, A., Monsch, A. U., Rao, A., Whitcher, B., . . . Smith, S. (2013). Brain microstructure reveals early abnormalities more than two years prior to clinical progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *J Neurosci*, *33*(5), 2147-2155. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4437-12.2013
- Du, A. T., Schuff, N., Kramer, J. H., Rosen, H. J., Gorno-Tempini, M. L., Rankin, K., . . . Weiner, M. W. (2007). Different regional patterns of cortical thinning in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Brain*, *130*(Pt 4), 1159-1166. doi: 10.1093/brain/awm016
- Elderkin-Thompson, V., Mintz, J., Haroon, E., Lavretsky, H., & Kumar, A. (2007). Executive dysfunction and memory in older patients with major and minor depression. *Arch Clin Neuropsychol*, *22*(2), 261-270.
- Elwood, R. W. (1995). The California Verbal Learning Test: psychometric characteristics and clinical application. *Neuropsychol Rev*, *5*(3), 173-201.

- Espeseth, T., Westlye, L. T., Fjell, A. M., Walhovd, K. B., Rootwelt, H., & Reinvang, I. (2008). Accelerated age-related cortical thinning in healthy carriers of apolipoprotein E epsilon 4. *Neurobiol Aging*, 29(3), 329-340. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2006.10.030
- Farias, S. T., Park, L. Q., Harvey, D. J., Simon, C., Reed, B. R., Carmichael, O., & Mungas, D. (2013). Everyday cognition in older adults: associations with neuropsychological performance and structural brain imaging. *J Int Neuropsychol Soc*, 19(4), 430-441. doi: 10.1017/S1355617712001609
- Fischl, B. (2012). FreeSurfer. *Neuroimage*, 62(2), 774-781. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.01.021
- Fischl, B., & Dale, A. M. (2000). Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97(20), 11050-11055. doi: 10.1073/pnas.200033797
- Fischl, B., Salat, D. H., Busa, E., Albert, M., Dieterich, M., Haselgrove, C., . . . Dale, A. M. (2002). Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron*, 33(3), 341-355.
- Fischl, B., Sereno, M. I., Tootell, R. B., & Dale, A. M. (1999). High-resolution intersubject averaging and a coordinate system for the cortical surface. *Hum Brain Mapp*, 8(4), 272-284.
- Fischl, B., van der Kouwe, A., Destrieux, C., Halgren, E., Segonne, F., Salat, D. H., . . . Dale, A. M. (2004). Automatically parcellating the human cerebral cortex. *Cereb Cortex*, 14(1), 11-22.
- Fjell, A. M., McEvoy, L., Holland, D., Dale, A. M., Walhovd, K. B., & Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2013). Brain changes in older adults at very low risk for Alzheimer's disease. *J Neurosci*, 33(19), 8237-8242. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5506-12.2013
- Fjell, A. M., Walhovd, K. B., Amlien, I., Bjornerud, A., Reinvang, I., Gjerstad, L., . . . Fladby, T. (2008). Morphometric changes in the episodic memory network and tau pathologic features correlate with memory performance in patients with mild cognitive impairment. *AJNR Am J Neuroradiol*, 29(6), 1183-1189. doi: 10.3174/ajnr.A1059
- Fjell, A. M., Westlye, L. T., Grydeland, H., Amlien, I., Espeseth, T., Reinvang, I., . . . for the Alzheimer Disease Neuroimaging, I. (2012). Accelerating Cortical Thinning: Unique to Dementia or Universal in Aging? *Cereb Cortex*. doi: 10.1093/cercor/bhs379
- Fleischman, D. A., Yu, L., Arfanakis, K., Han, S. D., Barnes, L. L., Arvanitakis, Z., . . . Bennett, D. A. (2013). Faster cognitive decline in the years prior to MR imaging is associated with smaller hippocampal volumes in cognitively healthy older persons. *Front Aging Neurosci*, 5, 21. doi: 10.3389/fnagi.2013.00021
- Franko, E., Joly, O., & Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2013). Evaluating Alzheimer's disease progression using rate of regional hippocampal atrophy. *PLoS One*, 8(8), e71354. doi: 10.1371/journal.pone.0071354
- Frisoni, G. B., & Jack, C. R. (2011). Harmonization of magnetic resonance-based manual hippocampal segmentation: a mandatory step for wide clinical use. *Alzheimers Dement*, 7(2), 171-174. doi: 10.1016/j.jalz.2010.06.007

- Gardini, S., Cuetos, F., Fasano, F., Pellegrini, F. F., Marchi, M., Venneri, A., & Caffarra, P. (2013). Brain structural substrates of semantic memory decline in mild cognitive impairment. *Curr Alzheimer Res*, *10*(4), 373-389.
- Gauthier, S., Reisberg, B., Zaudig, M., Petersen, R. C., Ritchie, K., Broich, K., . . . International Psychogeriatric Association Expert Conference on mild cognitive, i. (2006). Mild cognitive impairment. *Lancet*, *367*(9518), 1262-1270. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68542-5
- Goldenberg G. (2007). Neuropsychologie: Grundlagen, Klinik, Rehabilitation. *Urban Fischer* 4. Auflage, S. 22–24
- Good, C. D., Scahill, R. I., Fox, N. C., Ashburner, J., Friston, K. J., Chan, D., . . . Frackowiak, R. S. (2002). Automatic differentiation of anatomical patterns in the human brain: validation with studies of degenerative dementias. *Neuroimage*, *17*(1), 29-46.
- Grambaite, R., Selnes, P., Reinvang, I., Aarsland, D., Hessen, E., Gjerstad, L., & Fladby, T. (2011). Executive dysfunction in mild cognitive impairment is associated with changes in frontal and cingulate white matter tracts. *J Alzheimers Dis*, *27*(2), 453-462. doi: 10.3233/JAD-2011-110290
- Gross, A. L., Manly, J. J., Pa, J., Johnson, J. K., Park, L. Q., Mitchell, M. B., . . . Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2012). Cortical signatures of cognition and their relationship to Alzheimer's disease. *Brain Imaging Behav*, *6*(4), 584-598. doi: 10.1007/s11682-012-9180-5
- Grothe, M., Heinsen, H., & Teipel, S. (2013). Longitudinal measures of cholinergic forebrain atrophy in the transition from healthy aging to Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, *34*(4), 1210-1220. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2012.10.018
- Han, X., Jovicich, J., Salat, D., van der Kouwe, A., Quinn, B., Czanner, S., . . . Fischl, B. (2006). Reliability of MRI-derived measurements of human cerebral cortical thickness: the effects of field strength, scanner upgrade and manufacturer. *Neuroimage*, *32*(1), 180-194. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.02.051
- Hanggi, J., Streffer, J., Jancke, L., & Hock, C. (2011). Volumes of lateral temporal and parietal structures distinguish between healthy aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, *26*(4), 719-734. doi: 10.3233/JAD-2011-101260
- Hausser, T., Schonknecht, P., Thomann, P. A., Gerigk, L., Schroder, J., Henze, R., . . . Essig, M. (2013). Regional cerebral perfusion alterations in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer disease using dynamic susceptibility contrast MRI. *Acad Radiol*, *20*(6), 705-711. doi: 10.1016/j.acra.2013.01.020
- Henson, R. N., Shallice, T., & Dolan, R. J. (1999). Right prefrontal cortex and episodic memory retrieval: a functional MRI test of the monitoring hypothesis. *Brain*, *122* (Pt 7), 1367-1381.
- Jack, C. R., Jr., Petersen, R. C., Xu, Y. C., O'Brien, P. C., Smith, G. E., Ivnik, R. J., . . . Kokmen, E. (1999). Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology*, *52*(7), 1397-1403.
- Jack, C. R., Jr., Shiung, M. M., Weigand, S. D., O'Brien, P. C., Gunter, J. L., Boeve, B. F., . . . Petersen, R. C. (2005). Brain atrophy rates predict subsequent clinical conversion in normal

elderly and amnesic MCI. *Neurology*, 65(8), 1227-1231. doi: 10.1212/01.wnl.0000180958.22678.91

- Jacobs, H. I., van Boxtel, M. P., Gronenschild, E. H., Uylings, H. B., Jolles, J., & Verhey, F. R. (2013). Decreased gray matter diffusivity: a potential early Alzheimer's disease biomarker? *Alzheimers Dement*, 9(1), 93-97. doi: 10.1016/j.jalz.2011.11.004
- Jacobs, H. I., van Boxtel, M. P., Gronenschild, E. H., Williams, V. J., Burgmans, S., Uylings, H. B., . . . Verhey, F. R. (2012). Patterns of gray and white matter changes in individuals at risk for Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res*, 9(9), 1097-1105.
- Jacobs, H. I., Van Boxtel, M. P., Heinecke, A., Gronenschild, E. H., Backes, W. H., Ramakers, I. H., . . . Verhey, F. R. (2012). Functional integration of parietal lobe activity in early Alzheimer disease. *Neurology*, 78(5), 352-360. doi: 10.1212/WNL.0b013e318245287d
- Jacobs, H. I., Van Boxtel, M. P., Jolles, J., Verhey, F. R., & Uylings, H. B. (2012). Parietal cortex matters in Alzheimer's disease: an overview of structural, functional and metabolic findings. *Neurosci Biobehav Rev*, 36(1), 297-309. doi: 10.1016/j.neubiorev.2011.06.009
- Jagust, W. J., Zheng, L., Harvey, D. J., Mack, W. J., Vinters, H. V., Weiner, M. W., . . . Chui, H. C. (2008). Neuropathological basis of magnetic resonance images in aging and dementia. *Ann Neurol*, 63(1), 72-80. doi: 10.1002/ana.21296
- Jenkinson, M., Beckmann, C. F., Behrens, T. E., Woolrich, M. W., & Smith, S. M. (2012). Fsl. *Neuroimage*, 62(2), 782-790. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.09.015
- Jhoo, J. H., Lee, D. Y., Choo, I. H., Seo, E. H., Oh, J. S., Lee, J. S., . . . Woo, J. I. (2010). Discrimination of normal aging, MCI and AD with multimodal imaging measures on the medial temporal lobe. *Psychiatry Res*, 183(3), 237-243. doi: 10.1016/j.psychresns.2010.03.006
- Jiang, J., Sachdev, P., Lipnicki, D. M., Zhang, H., Liu, T., Zhu, W., . . . Wen, W. (2013). A longitudinal study of brain atrophy over two years in community-dwelling older individuals. *Neuroimage*. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.08.022
- Johnson, J. K., Vogt, B. A., Kim, R., Cotman, C. W., & Head, E. (2004). Isolated executive impairment and associated frontal neuropathology. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 17(4), 360-367. doi: 10.1159/000078183
- Julkunen, V., Niskanen, E., Koikkalainen, J., Herukka, S. K., Pihlajamaki, M., Hallikainen, M., . . . Hilkka, S. (2010). Differences in cortical thickness in healthy controls, subjects with mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease patients: a longitudinal study. *J Alzheimers Dis*, 21(4), 1141-1151.
- Karas, G., Sluimer, J., Goekoop, R., van der Flier, W., Rombouts, S. A., Vrenken, H., . . . Barkhof, F. (2008). Amnesic mild cognitive impairment: structural MR imaging findings predictive of conversion to Alzheimer disease. *AJNR Am J Neuroradiol*, 29(5), 944-949. doi: 10.3174/ajnr.A0949

- Karrasch, M., Sinerva, E., Gronholm, P., Rinne, J., & Laine, M. (2005). CERAD test performances in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand*, *111*(3), 172-179. doi: 10.1111/j.1600-0404.2005.00380.x
- Kern, A., & Behl, C. (2009). The unsolved relationship of brain aging and late-onset Alzheimer disease. *Biochim Biophys Acta*, *1790*(10), 1124-1132. doi: 10.1016/j.bbagen.2009.07.016
- Koivunen, J., Pirttila, T., Kempainen, N., Aalto, S., Herukka, S. K., Jauhianen, A. M., . . . Soininen, H. (2008). PET amyloid ligand [11C]PIB uptake and cerebrospinal fluid beta-amyloid in mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*, *26*(4), 378-383. doi: 10.1159/000163927
- Kuperberg, G. R., Broome, M. R., McGuire, P. K., David, A. S., Eddy, M., Ozawa, F., . . . Fischl, B. (2003). Regionally localized thinning of the cerebral cortex in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, *60*(9), 878-888. doi: 10.1001/archpsyc.60.9.878
- Leube, D. T., Weis, S., Freymann, K., Erb, M., Jessen, F., Heun, R., . . . Kircher, T. T. (2008). Neural correlates of verbal episodic memory in patients with MCI and Alzheimer's disease--a VBM study. *Int J Geriatr Psychiatry*, *23*(11), 1114-1118. doi: 10.1002/gps.2036
- Leuner, K., Pantel, J., Frey, C., Schindowski, K., Schulz, K., Wegat, T., . . . Muller, W. E. (2007). Enhanced apoptosis, oxidative stress and mitochondrial dysfunction in lymphocytes as potential biomarkers for Alzheimer's disease. *J Neural Transm Suppl*(72), 207-215.
- Levine, B., Black, S. E., Cabeza, R., Sinden, M., McIntosh, A. R., Toth, J. P., . . . Stuss, D. T. (1998). Episodic memory and the self in a case of isolated retrograde amnesia. *Brain*, *121* (Pt 10), 1951-1973.
- Li, X., Zheng, L., Zhang, J., Zhou, X., Ma, C., Chen, Y., . . . Zhang, Z. (2013). Differences in functional brain activation and hippocampal volume among amnesic mild cognitive impairment subtypes. *Curr Alzheimer Res*, *10*(10), 1080-1089.
- Li, X., Zheng, L., Zhang, J., Zhou, X., Ma, C., Chen, Y., . . . On Behalf Of The Beijing Ageing Brain Rejuvenation, I. (2013). Differences in Functional Brain Activation and Hippocampal Volume among Amnesic Mild Cognitive Impairment Subtypes. *Curr Alzheimer Res*.
- Liang, P., Wang, Z., Yang, Y., & Li, K. (2012). Three subsystems of the inferior parietal cortex are differently affected in mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis*, *30*(3), 475-487. doi: 10.3233/JAD-2012-111721
- Lieberman, M. D., & Cunningham, W. A. (2009). Type I and Type II error concerns in fMRI research: re-balancing the scale. *Soc Cogn Affect Neurosci*, *4*(4), 423-428. doi: 10.1093/scan/nsp052
- Liu, Z., Zhang, Y., Yan, H., Bai, L., Dai, R., Wei, W., . . . Tian, J. (2012). Altered topological patterns of brain networks in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a resting-state fMRI study. *Psychiatry Res*, *202*(2), 118-125. doi: 10.1016/j.psychres.2012.03.002
- Logan, J. M., Sanders, A. L., Snyder, A. Z., Morris, J. C., & Buckner, R. L. (2002). Under-recruitment and nonselective recruitment: dissociable neural mechanisms associated with aging. *Neuron*, *33*(5), 827-840.

- Mann, D. M., Yates, P. O., & Marcyniuk, B. (1985). Some morphometric observations on the cerebral cortex and hippocampus in presenile Alzheimer's disease, senile dementia of Alzheimer type and Down's syndrome in middle age. *J Neurol Sci*, *69*(3), 139-159.
- Mapstone, M., Steffenella, T. M., & Duffy, C. J. (2003). A visuospatial variant of mild cognitive impairment: getting lost between aging and AD. *Neurology*, *60*(5), 802-808.
- Masters, C. L., Simms, G., Weinman, N. A., Multhaup, G., McDonald, B. L., & Beyreuther, K. (1985). Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *82*(12), 4245-4249.
- Menezes, T. L., Andrade-Valenca, L. P., & Valenca, M. M. (2013). Magnetic resonance imaging study cannot individually distinguish individuals with mild cognitive impairment, mild Alzheimer's disease, and normal aging. *Arq Neuropsiquiatr*, *71*(4), 207-212.
- Morbelli, S., Piccardo, A., Villavecchia, G., Dessi, B., Brugnolo, A., Piccini, A., . . . Nobili, F. (2010). Mapping brain morphological and functional conversion patterns in amnesic MCI: a voxel-based MRI and FDG-PET study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, *37*(1), 36-45. doi: 10.1007/s00259-009-1218-6
- Morris, J. C., Heyman, A., Mohs, R. C., Hughes, J. P., van Belle, G., Fillenbaum, G., . . . Clark, C. (1989). The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*, *39*(9), 1159-1165.
- Mulder, E. R., de Jong, R. A., Knol, D. L., van Schijndel, R. A., Cover, K. S., Visser, P. J., . . . for the Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2014). Hippocampal volume change measurement: Quantitative assessment of the reproducibility of expert manual outlining and the automated methods FreeSurfer and FIRST. *Neuroimage*. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.01.058
- Nho, K., Risacher, S. L., Crane, P. K., DeCarli, C., Glymour, M. M., Habeck, C., . . . Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, A. (2012). Voxel and surface-based topography of memory and executive deficits in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain Imaging Behav*, *6*(4), 551-567. doi: 10.1007/s11682-012-9203-2
- Nishi, H., Sawamoto, N., Namiki, C., Yoshida, H., Dinh, H. D., Ishizu, K., . . . Fukuyama, H. (2010). Correlation between cognitive deficits and glucose hypometabolism in mild cognitive impairment. *J Neuroimaging*, *20*(1), 29-36. doi: 10.1111/j.1552-6569.2008.00328.x
- Otten, L. J., & Rugg, M. D. (2001). Task-dependency of the neural correlates of episodic encoding as measured by fMRI. *Cereb Cortex*, *11*(12), 1150-1160.
- Parks, C. M., Iosif, A. M., Farias, S., Reed, B., Mungas, D., & DeCarli, C. (2011). Executive function mediates effects of white matter hyperintensities on episodic memory. *Neuropsychologia*, *49*(10), 2817-2824. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2011.06.003
- Pennicello, M. J., Lambert, J., Eustache, F., Petit-Taboué, M. C., Barre, L., Viader, F., . . . Baron, J. C. (1995). A PET study of the functional neuroanatomy of writing impairment in Alzheimer's disease. The role of the left supramarginal and left angular gyri. *Brain*, *118* (Pt 3), 697-706.
- Perri, R., Carlesimo, G. A., Serra, L., Caltagirone, C., & Early Diagnosis Group of the Italian Interdisciplinary Network on Alzheimer's, D. (2005). Characterization of memory profile in subjects with amnesic mild cognitive impairment. *J Clin Exp Neuropsychol*, *27*(8), 1033-1055. doi: 10.1080/13803390490919317

- Peters, F., Villeneuve, S., & Belleville, S. (2014). Predicting progression to dementia in elderly subjects with mild cognitive impairment using both cognitive and neuroimaging predictors. *J Alzheimers Dis*, *38*(2), 307-318. doi: 10.3233/JAD-130842
- Petersen, R. C., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Donohue, M. C., Gamst, A. C., Harvey, D. J., . . . Weiner, M. W. (2010). Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI): clinical characterization. *Neurology*, *74*(3), 201-209. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181cb3e25
- Petersen, R. C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rabins, P. V., . . . Winblad, B. (2001). Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol*, *58*(12), 1985-1992.
- Petersen, R. C., & Knopman, D. S. (2006). MCI is a clinically useful concept. *Int Psychogeriatr*, *18*(3), 394-402; discussion 409-314. doi: 10.1017/S1041610206003929
- Petrides, M. (1994). Frontal lobes and behaviour. *Curr Opin Neurobiol*, *4*(2), 207-211.
- Pozueta, A., Rodriguez-Rodriguez, E., Vazquez-Higuera, J. L., Mateo, I., Sanchez-Juan, P., Gonzalez-Perez, S., . . . Combarros, O. (2011). Detection of early Alzheimer's disease in MCI patients by the combination of MMSE and an episodic memory test. *BMC Neurol*, *11*, 78. doi: 10.1186/1471-2377-11-78
- Rabin, L. A., Pare, N., Saykin, A. J., Brown, M. J., Wishart, H. A., Flashman, L. A., & Santulli, R. B. (2009). Differential memory test sensitivity for diagnosing amnesic mild cognitive impairment and predicting conversion to Alzheimer's disease. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*, *16*(3), 357-376. doi: 10.1080/13825580902825220
- Razay, G., Williams, J., King, E., Smith, A. D., & Wilcock, G. (2009). Blood pressure, dementia and Alzheimer's disease: the OPTIMA longitudinal study. *Dement Geriatr Cogn Disord*, *28*(1), 70-74. doi: 10.1159/000230877
- Reischies, F. M., Schaub, R. T., & Schlattmann, P. (1996). Normal ageing, impaired cognitive functioning and senile dementia--a mixture distribution analysis. *Psychol Med*, *26*(4), 785-790.
- Reuter, M., Schmansky, N. J., Rosas, H. D., & Fischl, B. (2012). Within-subject template estimation for unbiased longitudinal image analysis. *Neuroimage*, *61*(4), 1402-1418. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.02.084
- Ribeiro, F., Guerreiro, M., & De Mendonca, A. (2007). Verbal learning and memory deficits in Mild Cognitive Impairment. *J Clin Exp Neuropsychol*, *29*(2), 187-197. doi: 10.1080/13803390600629775
- Risacher, S. L., Saykin, A. J., West, J. D., Shen, L., Firpi, H. A., McDonald, B. C., & Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2009). Baseline MRI predictors of conversion from MCI to probable AD in the ADNI cohort. *Curr Alzheimer Res*, *6*(4), 347-361.
- Rosas, H. D., Liu, A. K., Hersch, S., Glessner, M., Ferrante, R. J., Salat, D. H., . . . Fischl, B. (2002). Regional and progressive thinning of the cortical ribbon in Huntington's disease. *Neurology*, *58*(5), 695-701.

- Rugg, M. D., Fletcher, P. C., Allan, K., Frith, C. D., Frackowiak, R. S., & Dolan, R. J. (1998). Neural correlates of memory retrieval during recognition memory and cued recall. *Neuroimage*, 8(3), 262-273. doi: 10.1006/nimg.1998.0363
- Rusinek, H., de Leon, M. J., George, A. E., Stylopoulos, L. A., Chandra, R., Smith, G., . . . Kowalski, H. (1991). Alzheimer disease: measuring loss of cerebral gray matter with MR imaging. *Radiology*, 178(1), 109-114. doi: 10.1148/radiology.178.1.1984287
- Sachdev, P. S., Lipnicki, D. M., Crawford, J., Reppermund, S., Kochan, N. A., Trollor, J. N., . . . Sydney Memory, A. S. T. (2013). Factors predicting reversion from mild cognitive impairment to normal cognitive functioning: a population-based study. *PLoS One*, 8(3), e59649. doi: 10.1371/journal.pone.0059649
- Sarazin, M., Berr, C., De Rotrou, J., Fabrigoule, C., Pasquier, F., Legrain, S., . . . Dubois, B. (2007). Amnesic syndrome of the medial temporal type identifies prodromal AD: a longitudinal study. *Neurology*, 69(19), 1859-1867. doi: 10.1212/01.wnl.0000279336.36610.f7
- Schmidt-Wilcke, T., Poljansky, S., Hierlmeier, S., Hausner, J., & Ibach, B. (2009). Memory performance correlates with gray matter density in the ento-/perirhinal cortex and posterior hippocampus in patients with mild cognitive impairment and healthy controls--a voxel based morphometry study. *Neuroimage*, 47(4), 1914-1920. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.04.092
- Schroeder, R. W., Twumasi-Ankrah, P., Baade, L. E., & Marshall, P. S. (2012). Reliable Digit Span: a systematic review and cross-validation study. *Assessment*, 19(1), 21-30. doi: 10.1177/1073191111428764
- Selnes, P., Aarsland, D., Bjornerud, A., Gjerstad, L., Wallin, A., Hessen, E., . . . Fladby, T. (2013). Diffusion tensor imaging surpasses cerebrospinal fluid as predictor of cognitive decline and medial temporal lobe atrophy in subjective cognitive impairment and mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis*, 33(3), 723-736. doi: 10.3233/JAD-2012-121603
- Shi, F., Liu, B., Zhou, Y., Yu, C., & Jiang, T. (2009). Hippocampal volume and asymmetry in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: Meta-analyses of MRI studies. *Hippocampus*, 19(11), 1055-1064. doi: 10.1002/hipo.20573
- Silva, D., Guerreiro, M., Maroco, J., Santana, I., Rodrigues, A., Bravo Marques, J., & de Mendonca, A. (2012). Comparison of four verbal memory tests for the diagnosis and predictive value of mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*, 2, 120-131. doi: 10.1159/000336224
- 000336224
- Simmons, A., Westman, E., Muehlboeck, S., Mecocci, P., Vellas, B., Tsolaki, M., . . . AddNeuroMed, C. (2009). MRI measures of Alzheimer's disease and the AddNeuroMed study. *Ann N Y Acad Sci*, 1180, 47-55. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.05063.x

- Singh, V., Chertkow, H., Lerch, J. P., Evans, A. C., Dorr, A. E., & Kabani, N. J. (2006). Spatial patterns of cortical thinning in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain*, *129*(Pt 11), 2885-2893. doi: 10.1093/brain/awl256
- Small, B. J., Fratiglioni, L., Viitanen, M., Winblad, B., & Backman, L. (2000). The course of cognitive impairment in preclinical Alzheimer disease: three- and 6-year follow-up of a population-based sample. *Arch Neurol*, *57*(6), 839-844.
- Smith, S. M., Jenkinson, M., Woolrich, M. W., Beckmann, C. F., Behrens, T. E., Johansen-Berg, H., . . . Matthews, P. M. (2004). Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage*, *23 Suppl 1*, S208-219. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.07.051
- Squire, L. R., Stark, C. E., & Clark, R. E. (2004). The medial temporal lobe. *Annu Rev Neurosci*, *27*, 279-306. doi: 10.1146/annurev.neuro.27.070203.144130
- Squire, L. R., & Zola, S. M. (1998). Episodic memory, semantic memory, and amnesia. *Hippocampus*, *8*(3), 205-211. doi: 10.1002/(SICI)1098-1063(1998)8:3<205::AID-HIPO3>3.0.CO;2-I
- Sturm, V. E., Yokoyama, J. S., Seeley, W. W., Kramer, J. H., Miller, B. L., & Rankin, K. P. (2013). Heightened emotional contagion in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease is associated with temporal lobe degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A*. doi: 10.1073/pnas.1301119110
- Tabert, M. H., Manly, J. J., Liu, X., Pelton, G. H., Rosenblum, S., Jacobs, M., . . . Devanand, D. P. (2006). Neuropsychological prediction of conversion to Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *Arch Gen Psychiatry*, *63*(8), 916-924. doi: 10.1001/archpsyc.63.8.916
- Teipel, S. J., Bayer, W., Alexander, G. E., Bokde, A. L., Zebuhr, Y., Teichberg, D., . . . Hampel, H. (2003). Regional pattern of hippocampus and corpus callosum atrophy in Alzheimer's disease in relation to dementia severity: evidence for early neocortical degeneration. *Neurobiol Aging*, *24*(1), 85-94.
- Teipel, S. J., Grothe, M., Lista, S., Toschi, N., Garaci, F. G., & Hampel, H. (2013). Relevance of magnetic resonance imaging for early detection and diagnosis of Alzheimer disease. *Med Clin North Am*, *97*(3), 399-424. doi: 10.1016/j.mcna.2012.12.013
- Temple, R. O., Davis, J. D., Silverman, I., & Tremont, G. (2006). Differential impact of executive function on visual memory tasks. *Clin Neuropsychol*, *20*(3), 480-490. doi: 10.1080/13854040590967540
- Terry, R. D. (1985). Some unanswered questions about the mechanisms and etiology of Alzheimer's disease. *Dan Med Bull*, *32 Suppl 1*, 22-24.
- Thirion, B., Pinel, P., Meriaux, S., Roche, A., Dehaene, S., & Poline, J. B. (2007). Analysis of a large fMRI cohort: Statistical and methodological issues for group analyses. *Neuroimage*, *35*(1), 105-120. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.11.054

- Thompson, P. M., Hayashi, K. M., de Zubicaray, G., Janke, A. L., Rose, S. E., Semple, J., . . . Toga, A. W. (2003). Dynamics of gray matter loss in Alzheimer's disease. *J Neurosci*, *23*(3), 994-1005.
- Tombaugh, T. N. (2004). Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. *Arch Clin Neuropsychol*, *19*(2), 203-214. doi: 10.1016/S0887-6177(03)00039-8
- Tomlinson, B. E. (1989). Second Dorothy S. Russell memorial lecture. The neuropathology of Alzheimer's disease--issues in need of resolution. *Neuropathol Appl Neurobiol*, *15*(6), 491-512.
- Tulving, E. (2002). Episodic memory: from mind to brain. *Annu Rev Psychol*, *53*, 1-25. doi: 10.1146/annurev.psych.53.100901.135114
- Tulving, E., & Kröll, N. (1995). Novelty assessment in the brain and long-term memory encoding. *Psychon Bull Rev*, *2*(3), 387-390. doi: 10.3758/BF03210977
- Tulving, E., & Markowitsch, H. J. (1998). Episodic and declarative memory: role of the hippocampus. *Hippocampus*, *8*(3), 198-204. doi: 10.1002/(SICI)1098-1063(1998)8:3<198::AID-HIPO2>3.0.CO;2-G
- van Straaten, E. C., Harvey, D., Scheltens, P., Barkhof, F., Petersen, R. C., Thal, L. J., . . . Alzheimer's Disease Cooperative Study, G. (2008). Periventricular white matter hyperintensities increase the likelihood of progression from amnesic mild cognitive impairment to dementia. *J Neurol*, *255*(9), 1302-1308. doi: 10.1007/s00415-008-0874-y
- Vargha-Khadem, F., Gadian, D. G., Watkins, K. E., Connelly, A., Van Paesschen, W., & Mishkin, M. (1997). Differential effects of early hippocampal pathology on episodic and semantic memory. *Science*, *277*(5324), 376-380.
- Velayudhan, L., Proitsi, P., Westman, E., Muehlboeck, J. S., Mecocci, P., Vellas, B., . . . dNeuroMed, C. (2013). Entorhinal cortex thickness predicts cognitive decline in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, *33*(3), 755-766. doi: 10.3233/JAD-2012-121408
- Viswanathan, A., Godin, O., Jouvent, E., O'Sullivan, M., Gschwendtner, A., Peters, N., . . . Chabriat, H. (2010). Impact of MRI markers in subcortical vascular dementia: a multi-modal analysis in CADASIL. *Neurobiol Aging*, *31*(9), 1629-1636. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2008.09.001
- Wagner, A. D., Schacter, D. L., Rotte, M., Koutstaal, W., Maril, A., Dale, A. M., . . . Buckner, R. L. (1998). Building memories: remembering and forgetting of verbal experiences as predicted by brain activity. *Science*, *281*(5380), 1188-1191.
- Walhovd, K. B., Fjell, A. M., Amlie, I., Gramsate, R., Stenset, V., Bjørnerud, A., . . . Fladby, T. (2009). Multimodal imaging in mild cognitive impairment: Metabolism, morphometry and diffusion of the temporal-parietal memory network. *Neuroimage*, *45*(1), 215-223. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.10.053
- Walhovd, K. B., Fjell, A. M., Dale, A. M., McEvoy, L. K., Brewer, J., Karow, D. S., . . . Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2010). Multi-modal imaging predicts memory performance in normal aging and cognitive decline. *Neurobiol Aging*, *31*(7), 1107-1121. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2008.08.013

- Wang, L., Goldstein, F. C., Veledar, E., Levey, A. I., Lah, J. J., Meltzer, C. C., . . . Mao, H. (2009). Alterations in cortical thickness and white matter integrity in mild cognitive impairment measured by whole-brain cortical thickness mapping and diffusion tensor imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*, *30*(5), 893-899. doi: 10.3174/ajnr.A1484
- Weiner, M. F., Vega, G., Risser, R. C., Honig, L. S., Cullum, C. M., Crumpacker, D., & Rosenberg, R. N. (1999). Apolipoprotein E epsilon 4, other risk factors, and course of Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry*, *45*(5), 633-638.
- Westman, E., Aguilar, C., Muehlboeck, J. S., & Simmons, A. (2013). Regional magnetic resonance imaging measures for multivariate analysis in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Brain Topogr*, *26*(1), 9-23. doi: 10.1007/s10548-012-0246-x
- Weyerer, S., Schaufele, M., & Hendlmeier, I. (2010). Evaluation of special and traditional dementia care in nursing homes: results from a cross-sectional study in Germany. *Int J Geriatr Psychiatry*, *25*(11), 1159-1167. doi: 10.1002/gps.2455
- Wolk, D. A., Dunfee, K. L., Dickerson, B. C., Aizenstein, H. J., & DeKosky, S. T. (2011). A medial temporal lobe division of labor: insights from memory in aging and early Alzheimer disease. *Hippocampus*, *21*(5), 461-466. doi: 10.1002/hipo.20779
- Wolk, D. A., Price, J. C., Saxton, J. A., Snitz, B. E., James, J. A., Lopez, O. L., . . . De-Kosky, S. T. (2009). Amyloid imaging in mild cognitive impairment subtypes. *Ann Neurol*, *65*(5), 557-568. doi: 10.1002/ana.21598
- Wonderlick, J. S., Ziegler, D. A., Hosseini-Varnamkhasti, P., Locascio, J. J., Bakkour, A., van der Kouwe, A., . . . Dickerson, B. C. (2009). Reliability of MRI-derived cortical and subcortical morphometric measures: effects of pulse sequence, voxel geometry, and parallel imaging. *Neuroimage*, *44*(4), 1324-1333. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.10.037
- Woolrich, M. W., Jbabdi, S., Patenaude, B., Chappell, M., Makni, S., Behrens, T., . . . Smith, S. M. (2009). Bayesian analysis of neuroimaging data in FSL. *Neuroimage*, *45*(1 Suppl), S173-186. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.10.055
- Yang, Y., & Raine, A. (2009). Prefrontal structural and functional brain imaging findings in antisocial, violent, and psychopathic individuals: a meta-analysis. *Psychiatry Res*, *174*(2), 81-88. doi: 10.1016/j.psychres.2009.03.012
- Yao, Z., Hu, B., Liang, C., Zhao, L., Jackson, M., & Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2012). A longitudinal study of atrophy in amnesic mild cognitive impairment and normal aging revealed by cortical thickness. *PLoS One*, *7*(11), e48973. doi: 10.1371/journal.pone.0048973
- Yao ZJ, H. B., Zhao LN, Liang CJ. (2011). *Analysis of Gray Matter in AD Patients and MCI Subjects Based Voxel-Based Morphometry*. Vol. 6889. *LNCIS* (pp. 209-217).

Eidesstattliche Versicherung

Klöpping, Tobias

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Die Rolle regionaler kortikaler Atrophie und deren Auswirkung auf das episodische Gedächtnis bei amnestischer leichter kognitiver Störung

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Wesel, 07.06.2018

Ort, Datum

Tobias Klöpping

Unterschrift DoktorandIn/Doktorand

