

Phänomenologie und neuronale Korrelate  
mentaler Uhrzeitrepräsentationen  
bei Patienten mit leichten kognitiven Störungen  
und beginnender Alzheimer-Demenz

**Dissertation**

der Fakultät für Informations- und Kognitionswissenschaften  
der Eberhard-Karls-Universität Tübingen  
zur Erlangung des Grades eines  
Doktors der Naturwissenschaften  
(Dr. rer. nat.)

vorgelegt von

**Dipl.-Psych. Ralf Saur**

aus Heidenheim an der Brenz

Tübingen

2009

Tag der mündlichen Qualifikation:

10.02.2010

Dekan:

Prof. Dr.-Ing. Oliver Kohlbacher

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. Martin Hautzinger

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Gerhard W. Eschweiler

## Danksagung

Zunächst möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Prof. Dr. Martin Hautzinger und Herrn Prof. Dr. Gerhard W. Eschweiler für die freundliche und unkomplizierte Begleitung durch die Promotion und die Begutachtung der Arbeit bedanken.

Besonders bedanken möchte ich mich bei Herrn Dr. Thomas Leyhe, der mich zu dieser Promotionsarbeit motiviert hat, die Rahmenbedingungen für die Untersuchungen geschaffen hat und sowohl bei der Planung als auch bei der Durchführung und Publikation der Studien stets mit Rat und Tat zur Seite stand. Vielen Dank auch für all die wertvollen Diskussionen.

In diesem Zusammenhang möchte ich mich auch bei den anderen Mitgliedern der Arbeitsgruppe Demenz der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Tübingen bedanken. Großer Dank gebührt Frau Dipl.-Psych. Monika Milian, die im Zuge ihrer Diplom- und Doktorarbeit viele wertvolle Anregungen geliefert hat.

Herzlich bedanken möchte ich mich vor allem bei Herrn Prof. Wolfgang Grodd. Nicht nur, weil er Gerät und Personal für die Durchführung der fMRT-Untersuchungen bereitstellte, sondern auch weil er mich über viele Jahre gefördert hat, in seine Arbeitsgruppe integriert und ganz wesentlich zu meiner neurowissenschaftlichen Ausbildung beigetragen hat.

Im Gleichklang möchte ich mich auch bei all den anderen Mitarbeitern der Sektion für Experimentelle MR des ZNS der Abteilung Neuroradiologie des Universitätsklinikum Tübingen für die freundliche Unterstützung und hilfreichen Diskussionen bedanken. Vor allem Herr Dr. Michael Erb stand stets mit Rat und Tat zur Seite. Bedanken möchte ich mich auch bei Matthias Röger, auf den bei den MRT-Messungen stets Verlass war.

Großer Dank gilt natürlich auch all den Patienten und Patientinnen sowie deren Freunde und Bekannte, die an der Untersuchung teilgenommen haben - verbunden mit der Hoffnung, damit etwas zur Erforschung der Alzheimer-Krankheit beitragen zu können.

Bedanken möchte ich mich auch bei meinem guten Freund Dr. Wolfgang Kringler für die wertvollen Tipps und die anregenden Diskussionen.

Abschließend möchte ich mich auch von ganzem Herzen bei meiner Ehefrau Beate Saur bedanken, die mir stets zur Seite stand und mich durch die Höhen und Tiefen der Promotion begleitet hat.





# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einführung .....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Die Alzheimer-Krankheit.....</b>	<b>5</b>
2.1	Epidemiologie und gesellschaftliche Relevanz der Alzheimer-Krankheit .....	5
2.2	Pathogenese der Alzheimer-Krankheit.....	5
2.3	Neuropsychologie der Alzheimer-Demenz .....	10
2.4	Früherkennung der Alzheimer-Krankheit .....	14
2.5	Uhrentests als Screening-Verfahren in der Demenz-Diagnostik .....	18
<b>3</b>	<b>Grundlagen der funktionellen Magnet-Resonanz-Tomographie.....</b>	<b>23</b>
3.1	Wie funktioniert Magnet-Resonanz-Tomographie?.....	23
3.2	Wie funktioniert funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie? .....	26
3.3	Datenakquisition.....	28
3.4	Datenvorverarbeitung.....	29
3.5	Statistische Datenanalyse .....	31
3.6	Visualisierung von fMRT-Daten.....	33
<b>4</b>	<b>Untersuchung der Phänomenologie mentaler Uhrzeitrepräsentationen bei Patienten mit amnestischer MCI und Alzheimer-Demenz .....</b>	<b>37</b>
4.1	Theorie .....	37
4.2	Methodik .....	38
4.2.1	Versuchspersonen .....	38
4.2.2	Durchführung der Uhrentests .....	40
4.2.3	Auswertung der Uhrentests.....	43
4.2.4	Datenanalyse.....	45
4.3	Ergebnisse .....	46
4.3.1	Gesamtleistung .....	46
4.3.2	Quantitative Fehleranalyse .....	46
4.3.3	Qualitative Fehleranalyse .....	49
4.4	Diskussion .....	53
4.5	Publikation der Studie .....	57

<b>5</b>	<b>Untersuchung der neuronalen Korrelate von mentalen Uhrzeitrepräsentationen bei Patienten mit amnestischer MCI und Alzheimer-Demenz .....</b>	<b>59</b>
5.1	Theorie .....	59
5.2	Methodik .....	61
5.2.1	Versuchspersonen .....	61
5.2.2	MRT-Bildgebung.....	63
5.2.3	Experimentelles Paradigma .....	63
5.2.4	Analyse der Verhaltensdaten .....	65
5.2.5	Analyse der MRT-Daten.....	66
5.3	Ergebnisse .....	68
5.3.1	Verhaltensdaten .....	68
5.3.2	fMRT-Daten .....	69
5.4	Diskussion .....	79
5.5	Publikation der Studie .....	84
<b>6</b>	<b>Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Demenz-Status und kortikaler Aktivität beim Uhrenablesen .....</b>	<b>85</b>
6.1	Theoretischer Hintergrund .....	85
6.2	Methodik .....	88
6.2.1	Versuchspersonen .....	88
6.2.2	MRT-Bildgebung.....	89
6.2.3	Experimentelles Paradigma .....	89
6.2.4	Analyse der Verhaltensdaten .....	90
6.2.5	Analyse der MRT-Daten.....	91
6.3	Ergebnisse .....	92
6.3.1	Verhaltensdaten .....	92
6.3.2	fMRT-Daten .....	93
6.4	Diskussion .....	102
6.5	Publikation der Studie .....	108
<b>7</b>	<b>Allgemeine Diskussion.....</b>	<b>109</b>

<b>Anhang .....</b>	<b>115</b>
A Global Deterioration Scale (Reisberg, 1988) .....	115
B NINCDS-ADRDA-Kriterien für eine „wahrscheinliche“ und eine „mögliche“ Alzheimer-Demenz (McKhann, 1984).....	117
C Uhren-Einstellen-Test .....	119
D Uhren-Ablesen-Test .....	120
<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>121</b>



## Abkürzungsverzeichnis

AD	Alzheimer-Demenz
ADRDA	Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
ApoE	Apolipoprotein E
APP	Amyloid-Precursor-Protein
BAD	Beginnende Alzheimer-Demenz
BOLD	Blood Oxygen Level-Dependent; Blutsauerstoffspiegel abhängig
CERAD-NP	Neuropsychologische Testbatterie des "Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease" (Morris et al., 1989)
CT	Computer-Tomographie
EEG	Elektroenzephalographie
FAD	Fortgeschrittene Alzheimer-Demenz
FDR	False Discovery Rate
fMRT	Funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie
G.	Gyrus
GDS	Global Deterioration Scale (Reisberg, Ferris, de Leon & Crook, 1988))
GTM	Gyrus temporalis medius
HRF	Haemodynamic Response Function; hämodynamische Antwortfunktion
KG	Kontrollgruppe
LH	Linke Hemisphäre
MCI	Mild Cognitive Impairment; leichte kognitive Störung
MinA	Minutenzeigeraufgabe
MMST	Mini-Mental-Status-Test (Folstein, Folstein & McHugh, 1975)
MNI	Montreal Neurological Institute
NINCDS	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
PMC	Posteriore mediale Kortex
RH	Rechte Hemisphäre
RKA	Räumliche Kontrollaufgabe
S.	Sulcus
SGA	Nicht-visuelle semantische Gedächtnisaufgabe
StA	Stundenzeigeraufgabe
UAA	Uhren-Ablesen-Aufgabe
UAT	Uhren-Ablesen-Test
UET	Uhren-Einstellen-Test
UZT	Uhren-Zeichnen-Test



# 1 Einführung

Vor etwas über einhundert Jahren, am 3. November 1906, stellte Alois Alzheimer (1864-1915) auf der 37. Versammlung südwestdeutscher Irrenärzte im Hörsaal der Tübinger Psychiatrie das Krankheitsbild seiner Patientin Auguste Deter vor (Alzheimer, 1907; Maurer & Maurer, 2002, S. 200ff): *„Über einen eigenartigen schweren Erkrankungsprozess der Hirnrinde“*. Er beschrieb: *„Ihre Merkfähigkeit ist aufs Schwerste gestört. Zeigt man ihr Gegenstände, so benennt sie dieselben meist richtig, gleich darauf aber hat sie alles wieder vergessen. ... Beim Sprechen gebraucht sie häufig Verlegenheitsphrasen, einzelne paraphrasische Ausdrücke (Milchgießer statt Tasse). ... Den Gebrauch einzelner Gegenstände scheint sie nicht mehr zu wissen.“*

Bei Auguste D. handelte es sich nicht um den Fall einer „senilen Demenz“: tatsächlich war sie bei Erkrankungsbeginn erst 51 Jahre alt. *„Nach viereinhalb jähriger Krankheitsdauer tritt der Tod ein. Die Kranke war schließlich völlig stumpf, mit angezogenen Beinen zu Bett gelegen, hatte sich gehen lassen und trotz aller Pflege Dekubitus bekommen.“*

A



B

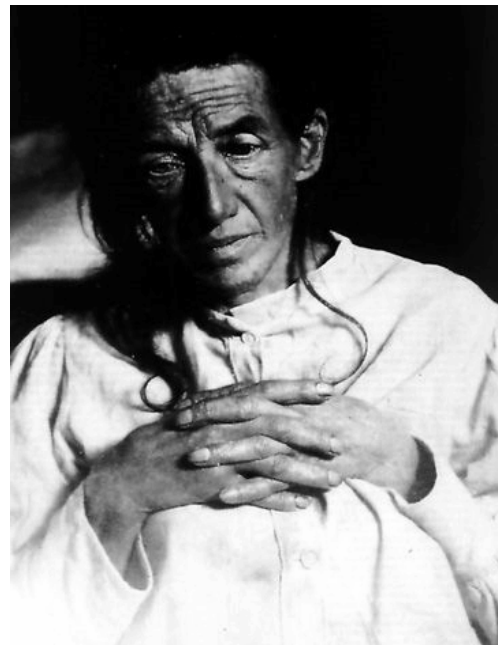


Abbildung 1.1. Alois Alzheimer (1864-1915; A) und Auguste Deter (1850-1906; B). In einem kurzen klaren Moment formulierte Auguste einen Satz, der die ganze Dramatik der Alzheimerschen Erkrankung beschreibt: "Ich habe mich sozusagen verloren".

## Einführung

Die Autopsie ergab „*ein gleichmäßig atrophisches Gehirn ohne makroskopische Herde.*“ An histopathologischen Befunden zeigten sich „*merkwürdige Veränderungen der Neurofibrillen. ... Über die ganze Rinde zerstreut, besonders zahlreich in den oberen Schichten, findet man hirsekorngroße Herdchen, welche durch Einlagerung eines eigenartigen Stoffes in die Hirnrinde bedingt sind.*“

Obgleich Alzheimers Vortrag auf der Versammlung in Tübingen auf wenig Resonanz stieß, folgten in den Jahren weitere Berichte über Fälle von dementen Patienten mit den auffälligen histologischen Befunden, den „*eigentümlichen Plaques*“ und den „*merkwürdigen Veränderungen der Neurofibrillen*“. Geprägt wurde der Begriff „Alzheimersche Krankheit“ 1910 durch Emil Krapelin, der in einer Neuauflage seines Lehrbuchs „*Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Aerzte*“ zum ersten Mal die Arbeiten von Alois Alzheimer aufgriff und von der Alzheimerschen Krankheit sprach.

Bis in die 1970er Jahre diente der Krankheitsbegriff vorwiegend der Beschreibung der präsenilen Demenz. Für die Demenz im hohen Alter, für die „senile Demenz“, wurde dagegen eine andere pathologische Grundlage angenommen: die Arterienverkalkung. Erst nach der sorgfältigen Autopsie vieler Demenz-Kranken wurde deutlich, dass der präsenilen und senilen Demenz häufig dieselbe Pathologie zugrunde liegt, die Alzheimer-Krankheit. Entsprechend wird heute nicht mehr zwischen präseniler und seniler Demenz unterschieden, sondern zwischen Alzheimer-Demenz mit frühem (Alter < 65 Jahre) und spätem Beginn (Alter > 65 Jahre).

Epidemiologische Daten zeigen, dass es sich bei der Alzheimer-Krankheit um eine der häufigsten und folgenschwersten Erkrankungen im hohen Lebensalter handelt. In Deutschland leiden circa eine Million Menschen an einer dementiellen Erkrankung. Dabei wird angenommen, dass zwei Dritteln dieser Demenzen die Alzheimer-Krankheit zugrunde liegt (Bickel, 2000, 2001).

Noch erfolgt die Diagnose einer Alzheimer-Demenz im Wesentlichen auf Grundlage des neuropsychologischen Befundes und des klinischen Eindrucks nach Ausschluss anderer neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen. Problematisch dabei ist, dass bis zum Auftreten neuropsychologischer Defizite die Krankheit bereits über einige Jahre im Gange ist, ohne dass der Patient und der Arzt etwas davon ahnen (Nelson, Braak & Markesbery, 2009). Da insbesondere die Schädigung der Neurone irreversibel erscheint, sollten kurative therapeutische Maßnahmen aber so früh wie möglich einsetzen. Das macht deutlich, weshalb die Erforschung der Früherkennung der Alzheimer-Krankheit neben der Erforschung der thera-



peutischen Möglichkeiten und damit verbunden der Ätiologie und Pathogenese einen so hohen Stellenwert hat.

Neben der Hirn-Liquor-Analyse von Biomarkern könnten bildgebende Methoden helfen, Risikopatienten frühzeitig zu identifizieren (Hampel, Broich, Hoessler & Pantel, 2009; Hampel, Teipel & Burger, 2007). Moderne Methoden wie die Positronen-Emissions-Tomographie und die Magnet-Resonanz-Tomographie ermöglichen dabei nicht nur die Darstellung struktureller Veränderungen oder pathogener Substanzen wie das Amyloid im Gehirn, sondern auch eine Veranschaulichung der Funktionsweise des Gehirns. Beachtenswert ist dabei der Befund, dass messbare funktionelle Veränderungen den strukturellen Veränderungen zeitlich deutlich voran gehen (Bookheimer & Burggren, 2009; Bookheimer et al., 2000; Wermke, Sorg, Wohlschlager & Drzezga, 2008).

Essentiell für die Güte und Interpretierbarkeit der Messergebnisse einer funktionellen Bildgebung ist die Reliabilität und Validität der Aufgabe, die die Probanden zu bearbeiten haben, während sie im Tomographen liegen. Um frühzeitig pathologische funktionelle Änderungen zu erfassen, muss die Aufgabe neuronale Netzwerke aktivieren, die bereits in einem frühen Stadium von der Krankheit betroffen sind.

Ausgangspunkt für diese Dissertation war die Suche nach einer solchen Aufgabe für die Anwendung unter funktioneller Magnet-Resonanz-Tomographie (fMRT). In der neuropsychologischen Demenzdiagnostik wird häufig der Uhren-Zeichnen-Test (UZT) eingesetzt (Shulman, 2000). Bei diesem sehr einfachen und beliebten Verfahren wird der Patient gebeten, die Ziffern eines Zifferblatts in einen vorgefertigten Kreis zu schreiben und anschließend die Uhrzeiger entsprechend einer vom Untersucher vorgegebenen Uhrzeit einzuzeichnen. Der UZT hat eine bemerkenswert hohe Sensitivität und Spezifität bei der Identifikation von Patienten mit Alzheimer-Demenz (Berger, Frolich, Weber & Pantel, 2008; Pinto & Peters, 2009; Shulman, 2000). Es darf daher vermutet werden, dass die bei der Lösung der Aufgabe beteiligten neuronalen Netzwerke bereits sehr früh funktionelle Veränderungen aufweisen.

Eine der wichtigsten Voraussetzungen für eine qualitativ hochwertige fMRT-Messung ist die stabile, ruhige Kopflagerung des Probanden. Eine Uhr zu zeichnen, setzt eine funktionierende Augen-Hand-Koordination voraus, die unweigerlich zu Kopfbewegungen führt und daher mit massiven kaum korrigierbaren Bewegungsartefakten einhergeht. Ein Zwischenziel dieses Promotionsprojektes war daher, in einer neuropsychologischen Studie die Schwierigkeiten und Fehlleistungen von Patienten mit Alzheimer-Demenz beim Uhrenzeichnen, -einstellen und -ablesen zu analysieren, um daraus Aufgaben für die fMRT abzuleiten, die nur eine einfache motorische Antwortreaktion verlangen. In Kapitel 4 wird diese neuropsycholo-

## *Einführung*

gische Studie vorgestellt. Aus den Ergebnissen dieser Studie wurde ersichtlich, dass Patienten mit beginnender Alzheimer-Demenz weniger eine generalisierte Beeinträchtigung der visuo-konstruktiven Fähigkeiten als vielmehr isolierbare Schwierigkeiten bei der korrekten Orientierung der Uhrzeiger aufweisen. Aus dieser Beobachtung heraus wurden eine fMRT-taugliche Stunden- und Minutenzeigeraufgabe konstruiert. Die theoretischen Grundlagen, die Durchführung und die Ergebnisse dieser fMRT-Studie sind in Kapitel 5 beschrieben.

Aus der Annahme eines spezifischen Problems im Umgang mit den Uhrenzeigern konnte gefolgert werden, dass nicht nur die neuronalen Netzwerke beim Zeichnen und Einstellen von Uhren, sondern wahrscheinlich auch die partiell kongruenten Netzwerke beim Ablesen einer Uhr funktionelle krankheitsbedingte Veränderungen aufweisen. Um diese funktionellen Veränderungen beim Uhrenablesen zu untersuchen, wurde eine weitere fMRT-Untersuchung durchgeführt. Dabei stand vor allem die Analyse der Abhängigkeit der Hirnaktivität vom Demenz-Status bei Patienten mit leichten kognitiven Störungen (Mild Cognitive Impairment) und beginnender Alzheimer-Demenz im Vordergrund. In Kapitel 6 ist diese fMRT-Studie beschrieben. In Kapitel 7 folgen eine Zusammenfassung und eine abschließende Diskussion der Ergebnisse.

Vor der Darstellung der drei genannten Studien folgt in Kapitel 2 eine Ausführung zum Stand der Wissenschaft zur Alzheimer-Krankheit und in Kapitel 3 eine Einführung in die fMRT-Technologie.

## **2 Die Alzheimer-Krankheit**

### **2.1 Epidemiologie und gesellschaftliche Relevanz der Alzheimer-Krankheit**

Eine Expertengruppe kam 2001 zum Ergebnis, dass weltweit etwa 24.3 Millionen Menschen an einer Demenz gelitten haben und es jedes Jahr etwa 4.6 Millionen Neuerkrankungen gibt (Ferri et al., 2005). Unter Berücksichtigung der demographischen Entwicklung konnte des Weiteren berechnet werden, dass sich die Prävalenz alle 20 Jahre verdoppelt wird. Das würde bedeuten, dass 2020 ca. 40 Millionen Menschen, an einer Demenz leiden werden.

In Deutschland leiden circa eine Million Menschen an einer dementiellen Erkrankung. Bei den Ursachen liegt die Alzheimersche Erkrankung mit einem Anteil von zwei Dritteln an erster Stelle, es folgen vaskuläre Demenzen und Mischformen vom degenerativ-vaskulären Typ, deren Anteil auf 15 % bis 30 % geschätzt wird. Eine Vielzahl sonstiger Ursachen werden für etwa 15 % der Krankheitsfälle verantwortlich gemacht (Bickel, 2001).

Die Wahrscheinlichkeit an einer Demenz zu erkranken liegt bei den 60- bis 65-Jährigen bei über 1 %, die Prävalenzrate verdoppelt sich dann alle 5 Jahre, so dass die Wahrscheinlichkeit einer Erkrankung bei den über 90-Jährigen bei über 30 % liegt (Bickel, 2000, 2001). Da sich die Alzheimer-Demenz schleichend entwickelt und normales Altern ebenfalls kognitive Veränderungen mit sich bringen kann, bleibt die Frage der Abgrenzung zwischen normalen und pathologischen Alterungsprozessen ein schwieriges Problem.

Die Demenz ist damit eine der häufigsten und folgenschwersten Erkrankung im hohen Lebensalter. Der hohe Leidensdruck der betroffenen Patienten und Angehörigen sowie die hohen Versorgungskosten und damit gesellschaftliche Relevanz der Erkrankung stehen dabei einer noch unklaren Ätiologie und Pathogenese sowie einer sehr „weichen“ Diagnosestellung gegenüber. Dieser Widerspruch macht deutlich, wie wichtig die Weiterentwicklung der Diagnostik und Therapie neurodegenerativer Erkrankungen und insbesondere der Alzheimer-Krankheit ist.

### **2.2 Pathogenese der Alzheimer-Krankheit**

Wichtig erscheint mir zunächst die begriffliche Unterscheidung von Alzheimer-Krankheit und Alzheimer-Demenz. Während sich die Alzheimer-Krankheit auf die pathologischen neurodegenerativen Prozesse bezieht, beschreibt die Alzheimer-Demenz die klinische Symptomatik, d. h. die Phänomenologie der psychischen Beeinträchtigungen. In pathologi-

schen Studien wurde gezeigt, dass Alzheimer-typische Krankheitsprozesse bei vielen älteren Menschen nachzuweisen sind, die ante mortem nicht das Bild einer Alzheimer-Demenz zeigten. So haben Nelson et al. (2009) aus den verfügbaren Daten ihrer Autopsieuntersuchungen abgeleitet, dass ein durchschnittlicher 74-jähriger Mensch mit einer Wahrscheinlichkeit von 5 % bis 10 % bereits die Symptomatik einer Alzheimer-Demenz zeigt, aber mit einer Wahrscheinlichkeit von 20 % bis 40 % charakteristische Zeichen einer Alzheimer-typischen Pathologie aufweist.

In diesem Zusammenhang ist zu beachten, dass sich in dieser Arbeit das Akronym AD auf die Alzheimer-Demenz bezieht und nicht, wie häufig in englischsprachiger Literatur, auf die „Alzheimer’s Disease“.

Charakteristisch für die Alzheimer-Krankheit ist der histologische Befund von extrazellulären amyloiden Plaques und intrazellulären neurofibrillären Bündeln sowie der Untergang von Neuronen und synaptischen Verbindungen (Arendt, 2002; Blennow, de Leon & Zetterberg, 2006; Price, 2000) (Abbildung 2.1).

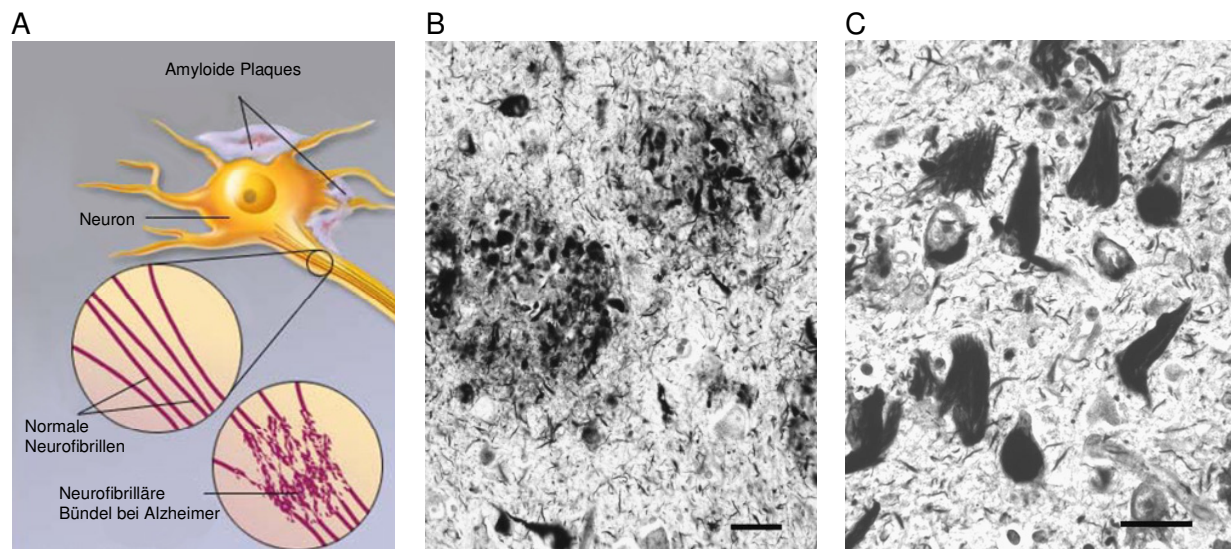


Abbildung 2.1. Histopathologische Hauptmerkmale der Alzheimer-Krankheit. A: Schematische Darstellung. B und C: Darstellung der extrazellulären amyloiden Plaques (B) und intrazellulären neurofibrillären Bündeln (C) mit der Bielschowsky Silber-Imprägnation. Maßstabsbalken = 25 µm. B und C aus Nelson et al. (2009), *Journal of Neuropathology*, 68, 1-14.

Amyloide Plaques bestehen im Kern aus bis zu einer Milliarde Beta-Amyloid Peptiden. Im Stoffwechsel entsteht Beta-Amyloid bei der Spaltung des Amyloid-Precursor-Proteins (Amyloid-Vorläuferprotein, APP) über die Enzyme Beta- und Gamma-Sekretase. APP spielt vermutlich bei der Bildung von Synapsen eine Rolle. Bei der Alzheimer-Krankheit

geraten Produktion und Abbau von Beta-Amyloid allerdings aus dem Gleichgewicht. Beta-Amyloid neigt zur Aggregation, es bilden sich die senilen Plaques. Synapsen sind in den Amyloid-Plaques nur noch vereinzelt nachweisbar, aber es gibt noch funktionierende Nervenzellen. Die Amyloid-Plaques schädigen nicht primär die Soma der Nervenzellen sondern die Synapsen.

Verantwortlich für den pathologischen Stoffwechsel des APPs werden genetische Faktoren gemacht. Für die früh beginnende Form der Alzheimer-Krankheit wurden auf Chromosom 21 Mutationen des Gens für das APP sowie auf den Chromosomen 14 und 1 Mutationen des Gens für die Transmembranproteine Präsenilin 1 und 2 gefunden, die Teile des Gamma-Sekretase-Komplexes bilden und somit die Spaltung des APPs mitbeeinflussen (Price, 2000).

Der am besten untersuchte genetische Risikofaktor für die späte Form der Alzheimer-Krankheit ist ein Gen auf Chromosom 19 für die Expression des Apolipoproteins E (ApoE) (Bookheimer & Burggren, 2009). Apolipoprotein ist beim Transport von Cholesterin beteiligt. Es gibt drei Allele des ApoE-Gens - ApoE2, ApoE3 und ApoE4 - wovon das Allel ApoE4 mit einem deutlich erhöhten Risiko einhergeht, an Alzheimer zu erkranken, während das Allel ApoE2 einen eher protektiven Einfluss zu haben scheint.

Insgesamt erklären die bislang bekannten genetischen Risikofaktoren allerdings nur einen kleinen Teil der Alzheimer-Erkrankungen. Mutationen des Gens für APP und Präsenilin 1 und 2 finden sich in etwa 5 % der Fälle, das Allel ApoE4 in etwa 10 bis 20 % (Bookheimer & Burggren, 2009).

Der Untergang der Neurone scheint aber nicht unmittelbar Folge der amyloiden Plaques zu sein, als vielmehr mit der Schädigung des Zytoskeletts und der Bildung der neurofibrillären Bündel einher zu gehen. Die neurofibrillären Bündel werden aus Tau-Protein gebildet. Tau-Protein ist ein normaler Bestandteil der Zelle und spielt beim Aufbau des Zytoskeletts eine bedeutende Rolle. Bei der Alzheimer-Krankheit werden vermehrt Phosphatgruppen in das Tau-Protein eingebaut. Das bewirkt innerhalb der Zelle eine Störung von Transportprozessen und eine verminderte Stabilität der Zelle. Als Folge davon stirbt die Zelle ab.

Im Verlauf der Erkrankung zeigt sich der Neuronenverlust auch makroskopisch im CT oder MRT. Die Hirnrinde atrophiert, es kommt zu einer Ausweitung der Sulci sowie zu einer Schrumpfung des Marklagers. Besonders früh zeigt sich eine Atrophie des Hippocampus und der anliegenden mediotemporalen Regionen. Dies erklärt die zu Beginn dominierenden Beeinträchtigungen des episodischen Gedächtnisses. Im Einklang mit dieser Beobachtung haben Braak und Braak (1991) entdeckt, dass die neurofibrillären Bündel zuerst im transentorhinalen Kortex auftreten, im weiteren Verlauf der Hippocampus und angrenzende Teile des limbi-

schen Kortex betroffen sind und sich später die Pathologie auf den parietalen, temporalen und frontalen Assoziationskortex ausdehnt. Die primären sensorischen und motorischen Felder bleiben von der Erkrankung weitgehend ausgespart. Entsprechend der Ausbreitungscharakteristik der neurofibrillären Veränderungen haben Braak und Braak (1991) den Verlauf der Alzheimer-Krankheit in 6 Stadien eingeteilt (Abbildung 2.2).

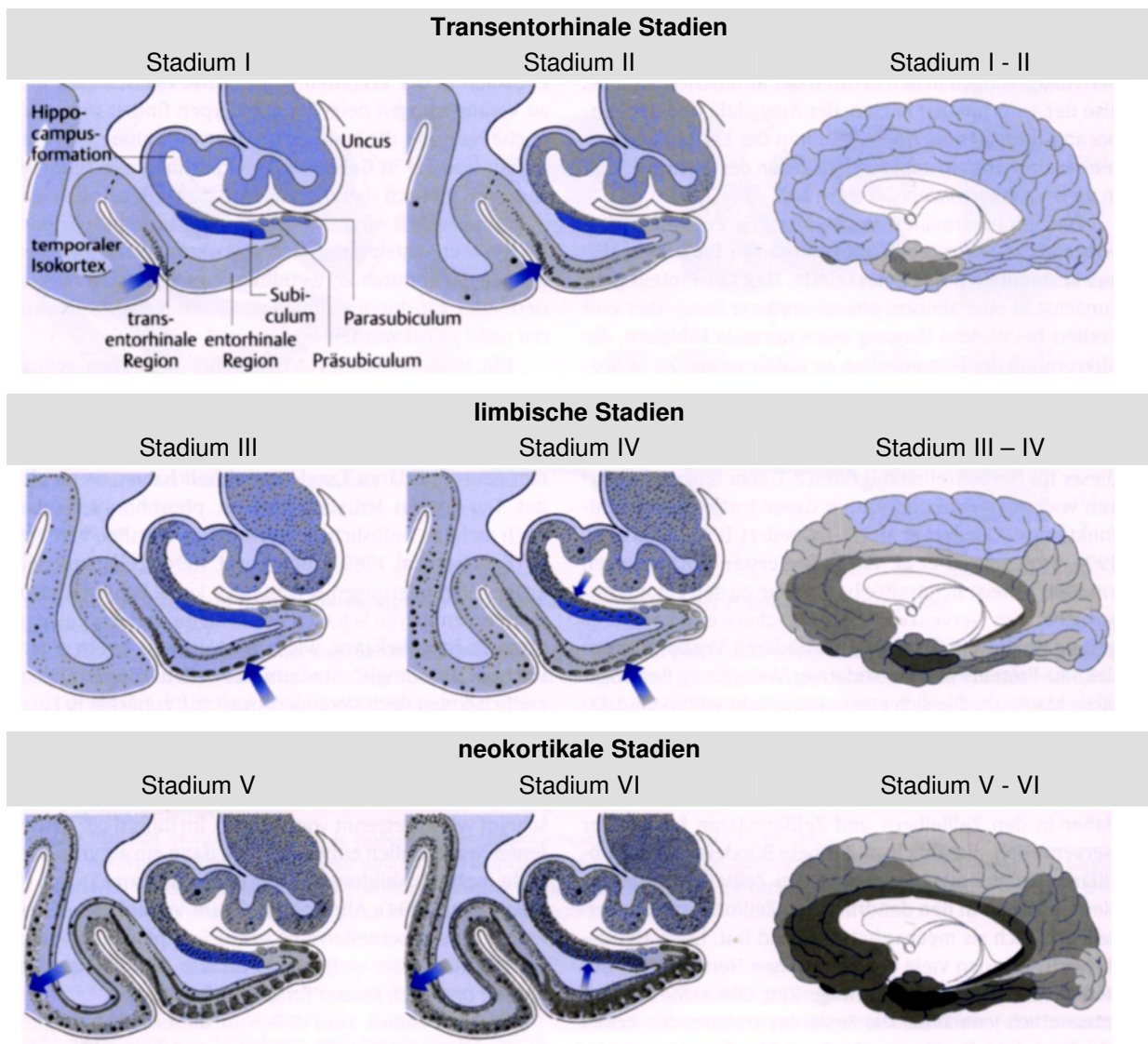


Abbildung 2.2. Charakteristisches Muster in der Ausbreitung der neurofibrillären Veränderungen bei AD: Im linken und mittleren Bildteil sind die Veränderungen von Stadium I bis zu Stadium VI in Frontalschnitten durch den Uncusbereich der Hippocampusformation und vordere Abschnitte des Gyrus parahippocampalis dargestellt. Die Pfeile weisen auf Schlüsselmerkmale hin, die für die jeweiligen Stadien besonders typisch sind und das Bestimmen der Stadien erleichtern. Im rechten Bildteil ist die Ausbreitung der Veränderungen über eine rechte Hemisphäre in der Betrachtung von medial wiedergegeben. Aus Braak, H. & Braak, E. (2002). Neuroanatomie. In K. Beyreuther, K. M. Einhäupl, H. Förstl & A. Kurz (Eds.), *Demenzen* (pp. 118-129). Stuttgart: Thieme.



Während der transentorinalen Phasen I und II zeigen sich klinisch noch keine Symptome. Tatsächlich konnten Braak und Braak (1997) bereits in 20 % der Gehirne von 25- bis 35-Jährigen neurofibrilläre Veränderungen im transentorinalen Kortex feststellen. In Stadium III kommt es zur Schädigung der entorinalen Region und einer Ausweitung der pathologischen Veränderungen auf den medialen Temporallappen und die limbischen Zentren Hippocampus und Amygdala. In Stadium IV nimmt die isokortikale Beteiligung deutlich zu, wobei insbesondere der laterale Temporallappen betroffen ist. Stadium III und IV sind klinisch von den typischen Gedächtnisstörungen der AD begleitet und markieren häufig die Initialphase der Demenz. Während der Stadien V und VI breiten sich die neurofibrillären Veränderungen auf die Assoziationsareale des gesamten Neokortex aus, klinisch zeigt sich das Vollbild der AD mit deutlichen Beeinträchtigungen der meisten höheren Hirnleistungsfähigkeiten.

Im Gegensatz zu den neurofibrillären Bündeln zeigt sich die Beta-Amyloid-Pathologie zuerst im Neocortex. Entsprechend der Ausbreitungscharakteristik der Amyloid-Plaques haben Braak und Braak (1991) wiederum drei Stadien unterschieden. In Stadium A sind primär basale Anteile des Neocortex betroffen. In Stadium B breitet sich die Pathologie auf die Assoziationskortex aus. Die Hippocampusformation ist nur in geringem Ausmaß betroffen. In Stadium C finden sich Amyloid-Plaques im ganzen Neocortex (Abbildung 2.3).

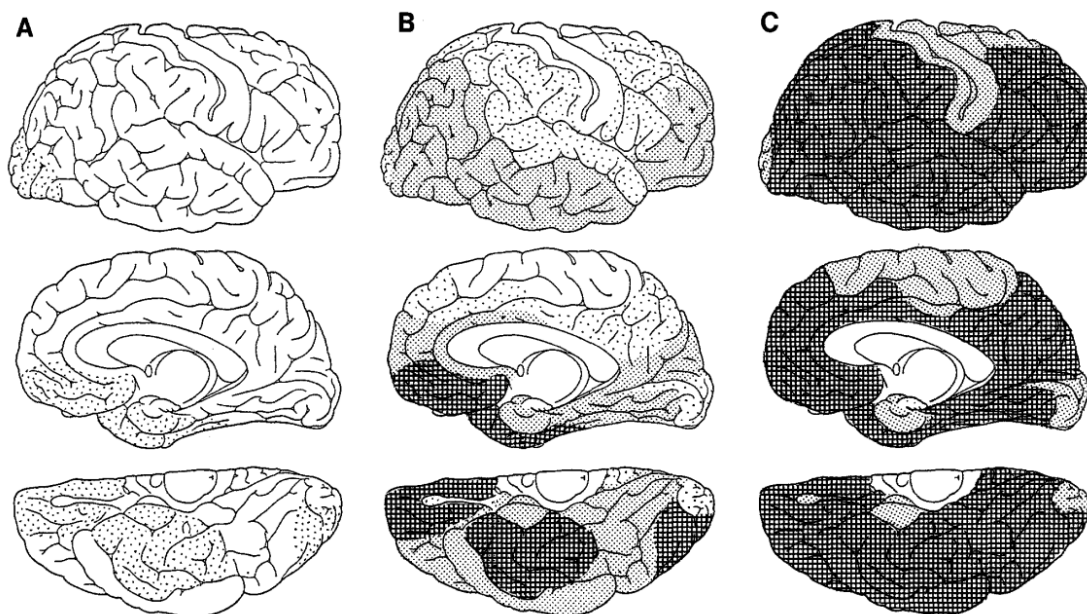


Abbildung 2.3. Stadium-Einteilung der Amyloid-Pathologie entsprechend dem Verteilungsmuster der Amyloid-Plaques. Aus Braak & Braak (1991). *Acta Neuropathologica*, 82, 239-259.

Die Ausbreitung der neurofibrillären Bündel und der amyloiden Plaques haben dementsprechend einen unterschiedlichen Ursprung und Verlauf. Die kognitiven Beeinträchtigungen scheinen dabei stärker mit der Tau-Pathologie als mit der Beta-Amyloid-Pathologie korreliert zu sein (Ivanoiu & Sindic, 2005; van der Vlies et al., 2009; Wallin, Blennow, Andreasen & Minthon, 2006). Nelson et al. (2009) hat versucht, die zeitlichen Verläufe der pathologischen Prozesse und des kognitiven Abbaus in ihrem Zusammenhang darzustellen (Abbildung 2.4).

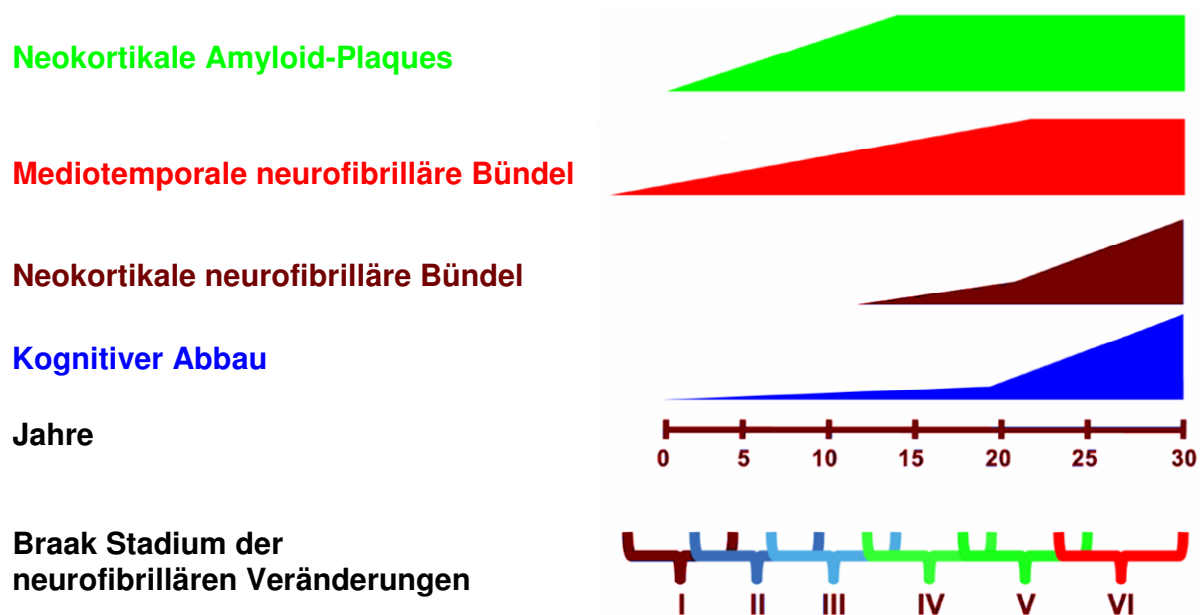


Abbildung 2.4. Nicht-Linearer Zusammenhang pathologischer und symptomatischer Parameter der Alzheimer-Krankheit. Übersetzt aus Nelson et al. (2009). *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 68, 1-14.

### 2.3 Neuropsychologie der Alzheimer-Demenz

Neuropsychologische Untersuchungen haben gezeigt, dass Patienten mit AD ein breites Spektrum an mnestischen und kognitiven Beeinträchtigungen aufweisen (Salmon & Bondi, 1999, 2009; Taylor & Monsch, 2004). Auffallend sind zu Beginn die Beeinträchtigungen des episodischen Gedächtnisses. Im weiteren Verlauf sind auch semantisches Gedächtnis, Sprache und Exekutivfunktionen, später auch Aufmerksamkeit sowie visuell-räumliche Fähigkeiten betroffen. Die basalen sensorischen und motorischen Funktionen bleiben über lange Zeit hin intakt.



## **Episodisches Gedächtnis**

Das episodische Gedächtnis ermöglicht die Speicherung und Erinnerung von Erlebnissen und Ereignissen eingebettet in deren zeitlichen und räumlichen Kontext. Das Wiedererinnern geht mit einem „Als-ob“-Gefühl einher und kann sowohl mit einem Reaktivieren und Wiedererleben der sensorischen als auch der emotionalen Inhalte einhergehen (Tulving, 2002).

Beeinträchtigungen des episodischen Gedächtnisses bei AD zeigen sich vor allem darin, dass die Patienten große Schwierigkeiten haben, sich an kürzliche Erlebnisse zu erinnern. Die Patienten vergessen innerhalb weniger Minuten, was gerade geschehen war. Die Ursache scheint dabei auf eine ineffektive Konsolidierung der Information zurückzuführen zu sein. Für die Konsolidierung episodischer Gedächtnisinhalte sind die Hippocampi essentiell (Moscovitch et al., 2005; Squire, 2004; Squire, Stark & Clark, 2004). Von der Alzheimer-Krankheit sind die Hippocampi sehr früh betroffen. Die Bildung von Gedächtnisspuren ist gestört, die Information wird nicht eingespeichert. Das passive Wiedererkennen und das aktive freie Abrufen von Ereignissen sind daher gleichermaßen betroffen. In der neuropsychologischen Untersuchung spiegelt sich das rapide Vergessen in einer geringen Behaltensleistung (Saving-Score) wider.

Betroffen von der Erkrankung ist auch die Erinnerungsleistung an Erlebnisse vor der Manifestation der Demenz. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass die retrograde Amnesie einen temporalen Gradienten aufweist (Hou, Miller & Kramer, 2005; Kopelman, 1989; Leyhe, Müller, Milian, Eschweiler & Saur, 2009). Weit zurück liegende Erlebnisse aus der Kindheit und Jugendzeit werden noch sehr gut erinnert, während nah zurückliegende Erlebnisse relativ schlecht erinnert werden. Erklärt werden kann der zeitliche Gradient damit, dass die zeitlich nah zurückliegenden Erinnerungen noch stärker an die Integrität des Hippocampus gebunden sind als die weit zurückliegenden Erlebnisse, die quasi autonom im Neokortex repräsentiert sind (Moscovitch et al., 2005; Squire et al., 2004).

Typisch für die AD ist eine hohe Anzahl von Intrusionen bei der Reproduktion von gelerntem Material (Greenaway et al., 2006; Tirado, Motta, Aguirre-Acevedo, Pineda & Lopera, 2008). Werden die Patienten beispielsweise in der neuropsychologischen Untersuchung gebeten, eine gerade gelernte Wortliste wiederzugeben, so produzieren sie häufig semantisch oder phonologisch verwandte Begriffe oder Worte aus dem Gespräch vor der Untersuchung oder vorangegangenen Tests. Darüber hinaus produzieren AD-Patienten auch bei der Überprüfung der Wiedererkennungslleistung eine auffallend hohe Anzahl falsch positiver Antworten (Hildebrandt, Haldenwanger & Eling, 2009). Sie neigen dazu, Items „wiederzuerkennen“, die

zuvor gar nicht präsentiert wurde. Dadurch unterscheiden sich AD-Patienten auch deutlich von Patienten mit Depression, die bedingt durch Gedächtnisprobleme und Selbstzweifel eher dazu neigen, falsch Negative zu produzieren (Beblo & Lautenbacher, 2006; Gainotti & Marra, 1994; Gainotti, Marra, Villa, Parlato & Chiarotti, 1998; Strang, Donnelly, Grohman & Kleiner, 2002).

Interessanterweise gibt es Hinweise, dass das rapide Vergessen einerseits und die Produktion von Intrusionen und falsch positiven Antworten andererseits an unterschiedliche pathologische Prozesse geknüpft zu sein scheinen (Hildebrandt et al., 2009). In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass die Gedächtnisleistung, gemessen anhand der aktiven Reproduktion von gelerntem Material, eher mit der Tau-Konzentration im Liquor korrelierte als mit der Konzentration an Beta-Amyloid (Ivanou & Sindic, 2005; van der Vlies et al., 2009; Wallin et al., 2006). Umgekehrt konnten Hildebrandt et al. (2009) vor kurzem feststellen, dass die Leistung bei einer Bilder-Wiedererkennungsaufgabe, dabei insbesondere die Anzahl falsch positiver Antworten, stärker mit der Konzentration an Beta-Amyloid als Gesamt-Tau korrelierte. Sie erklärten diesen Befund damit, dass die Amyloid-Pathologie vorwiegend die synaptische Verarbeitung an den Neuriten stört, die Spezifität der neuronalen Antwort reduziert und damit die Tendenz zu positiven Antworten erhöht. Die Tau-Konzentration im Liquor spiegelt dagegen den Untergang des Nervengewebes wider und damit auch die Fähigkeit, überhaupt Informationen speichern und abrufen zu können.

### **Semantisches Gedächtnis**

Auch das semantische Gedächtnis ist relativ früh von der AD betroffen (Chertkow, Whatmough, Saumier & Duong, 2008; Salmon & Bondi, 1999, 2009). Semantisches Gedächtnis bezieht sich auf den Fundus an Wissen über die Welt, über die Bedeutung von Symbolen und Konzepte über Eigenschaften und Funktionen von Objekten. Semantisches Wissen im engeren Sinn ist losgelöst gespeichert von dem Kontext, indem es gelernt wurde. Bei der AD manifestieren sich Beeinträchtigungen im semantischen Gedächtnis nicht nur darin, dass die Patienten Schwierigkeiten haben, Faktenwissen abzurufen, sondern auch in Sprachdefiziten und insbesondere in Wortfindungsstörungen (Altmann & McClung, 2008).

Neuronal repräsentiert scheint das semantische Gedächtnis primär im lateralen temporalen Assoziationskortex zu sein. Im Zuge der klinischen Manifestation der AD in den Stadien III und IV nach Braak und Braak (1991) gehört der temporale Assoziationskortex zu den am stärksten von der AD betroffenen Regionen. Salmon und Bondi (2009) kamen daher zu dem

Schluss, das eine Testung der Integrität des semantischen Gedächtnisses ein sensitiver Marker für die Progression der AD sein könnte.

### **Exekutive Funktionen**

Unter dem Konstrukt *Exekutive Funktionen* werden kognitive Funktionen subsumiert, mit denen Menschen ihr Verhalten unter Berücksichtigung der Bedingungen ihrer Umwelt willkürlich steuern können. Dazu gehören das Setzen von Zielen, die Entscheidung für Prioritäten, die Fähigkeit zur Abstraktion und Konzeptbildung, die Planung und Regulation von komplexen Handlungen, die Impulskontrolle, die emotionale Regulation, die Aufmerksamkeitssteuerung sowie die Beobachtung der Handlungsergebnisse und Selbstkorrektur. Ähnlich vielfältig wie diese Aufzählung sind die neuropsychologischen Testverfahren zur Überprüfung der exekutiven Teilleistungen und die Ergebnisse hinsichtlich der Beeinträchtigungen durch die Alzheimer-Demenz. Untersuchungen haben gezeigt, dass sich bei der AD Beeinträchtigungen der exekutiven Funktionen relativ früh, allerdings erst nach der Manifestation der Gedächtnisdefizite, aber in aller Regel vor dem Auftreten anderer höherer Hirnleistungsfähigkeiten wie den visuokonstruktiven Beeinträchtigungen nachweisen lassen (Perry & Hodges, 1999). Dabei scheinen zunächst die Fähigkeiten zur Inhibition irrelevanter Information, die mentale Flexibilität und die geteilte Aufmerksamkeit betroffen zu sein (Minati, Edginton, Bruzzone & Giaccone, 2009; Salmon & Bondi, 1999, 2009). Insgesamt sind die Beeinträchtigungen der Exekutiven Funktionen im Frühstadium aber deutlich geringer ausgeprägt als bei der Frontotemporalen Demenz (Harciarek & Jodzio, 2005).

### **Visuellräumliche und visuokonstruktive Fähigkeiten**

Visuellräumliche Verarbeitung und Visuomotorik sind primär Leistungen des dorsalen visuellen Projektionssystems entlang des okzipito-parietalen Kortex (Milner & Goodale, 2008; Ungerleider & Haxby, 1994). Defizite der visuell-räumlichen Verarbeitung und der visuokonstruktiven Leistungen treten bei AD-Patienten daher gewöhnlich erst im mittleren Stadium der Erkrankung auf, wenn die AD-Pathologie sich auf den parietalen Assoziationskortex ausbreitet. Typisch, aber deutlich weniger konsistent als die Beeinträchtigungen des Gedächtnisses zeigen sich dann vor allem Einschränkungen der visuellen Exploration und der Einschätzung räumlicher Relationen (Guerin, Belleville & Ska, 2002). Charakteristisch für das fortgeschrittene Stadium der AD ist das Closing-in-Phänomen (Gainotti, Parlato, Monteleone & Carlomagno, 1992). Dies bezeichnet die Tendenz der Patienten, beim Abzeichnen einer Figure in die Vorlage hineinzuzichnen. Es wird spekuliert, dass diese Auffälligkeit

drauf zurückzuführen ist, dass die Patienten Schwierigkeiten haben, sich vom konkreten Raum der Vorlage zu lösen und einen neuen abstrakten Raum zu generieren.

Auffällige Ergebnisse beim freien Zeichnen können dagegen auch auf einen Verlust an visuell-semantischem Wissen im inferior-temporalen Kortex zurückgeführt werden. Störungen der Exekutivfunktionen durch zunehmende Schädigung des Frontallappens können Probleme bei der Planung und Ausführung komplexer visuokonstruktiver Handlungen erklären.

Es gibt allerdings auch eine Subgruppe von Patienten mit atypischer Alzheimer-Symptomatik, bei denen Einschränkungen der visuokonstruktiven Fähigkeiten im frühen Stadium gegenüber den Gedächtnisstörungen dominieren (Alladi et al., 2007; Benson, Davis & Snyder, 1988; Victoroff, Ross, Benson, Verity & Vinters, 1994). Alzheimer-Pathologie konnte bei diesen Patienten vor allem im lateralen und medialen assoziativen Parietalkortex nachgewiesen werden. Diese Variante der Alzheimer-Krankheit wird daher auch als *Posteriore Kortikale Atrophie* bezeichnet (Benson et al., 1988).

## **2.4 Früherkennung der Alzheimer-Krankheit**

Goldstandard für den Nachweis einer Alzheimer-Krankheit ist nach wie vor der histologische Nachweis der charakteristischen amyloiden Plaques und neurofibrillären Bündel, der allerdings nur post mortem erbracht werden kann (Blennow et al., 2006). Im klinischen Alltag basiert die Diagnose der Erkrankung daher auf sekundären weniger eindeutigen Markern. Die Standarddiagnostik fokussiert dabei im Wesentlichen auf den neuropsychologischen Befund zur Abklärung einer Alzheimer-Demenz in Ergänzung mit struktureller Bildgebung und Liquordiagnostik. Die Analyse biologischer Parameter dient inzwischen allerdings nicht mehr lediglich dem Ausschluss von Differentialdiagnosen, sondern auch der Bestimmung charakteristischer Marker für die Alzheimer-Krankheit. So lassen reduziertes Hippocampusvolumen in MRT-Aufnahmen und eine erhöhte Konzentration an hyperphosphoryliertes Tau in Kombination mit reduziertem freien Beta-Amyloid im Liquor mit einer hohen Wahrscheinlichkeit auf eine Alzheimer-Krankheit schließen (Hampel et al., 2009; Hampel et al., 2007).

Eine Abklärung erfolgt allerdings in der Regel erst, wenn die Demenz-Symptomatik ein Ausmaß angenommen hat, dass der Patient oder die Angehörigen Leidensdruck verspüren. Tragisch ist dabei, dass geschätzt wird, dass zu diesem Zeitpunkt die zugrunde liegenden pathologischen Prozesse bereits seit 20 bis 30 Jahren aktiv sind (Nelson et al., 2009).

Bislang mussten sich die medizinischen Therapiemöglichkeiten auf eine Linderung der AD-typischen Symptomatik beschränken. Auch die für die Erkrankung zugelassenen Antidementiva wie Cholinesterase-Hemmer und Memantine können allenfalls den Verlauf

der Erkrankung etwas verzögern, sind aber nicht hinsichtlich der primären Ursachen der Erkrankung wirksam (Birks, 2006; McShane, Areosa Sastre & Minakaran, 2006). Die pharmakologische Forschung konzentriert sich allerdings zunehmend auf die Beeinflussung der Alzheimer-Pathologie, auf die Produktion, Aggregation und Deposition des Amyloid-Proteins und die Therapie der Tau-Pathologie. Auch neurorestorative Therapien, die auf eine Regeneration von Nervengewebe abzielen, sind angedacht (Cummings, 2004, 2009; Lyketsos, Szekely, Mielke, Rosenberg & Zandi, 2008). Obwohl denkbar ist, dass neue Therapiemöglichkeiten auch eine Umkehr der pathologischen Prozesse ermöglichen könnten, werden zum Zeitpunkt der Manifestation der Symptomatik ein großer Teil der neuropsychologischen Beeinträchtigungen irreversibel bleiben. Daher sollte die Behandlung mit krankheitsbeeinflussenden Medikamenten idealerweise bereits zu einem Zeitpunkt beginnen, in der sich die Alzheimer-Krankheit klinisch noch nicht gezeigt hat.

### **Leichte kognitive Störung (Mild Cognitive Impairment)**

Eine Risikopopulation für die Entwicklung einer Demenz stellen ältere Personen dar, die subjektiv wahrgenommene und objektivierbare Beeinträchtigungen der Gedächtnisleistungen aufweisen, deren Ausprägung aber die Diagnose einer Demenz nicht rechtfertigen. Für die Diagnose dieses unklaren Zustandes hat sich seit der Jahrtausendwende das Konzept der leichten kognitiven Störung (Mild Cognitive Impairment, MCI) etabliert (Petersen et al., 2001; Petersen et al., 1999). Entscheidend für die Abgrenzung der MCI zur Demenz ist neben der objektiv leichteren Ausprägung der kognitiven Defizite der Erhalt der Alltagsfunktionen (Tabelle 2.1).

Tabelle 2.1

*Kriterien für die amnestische MCI der Mayo-Klinik, die sich als internationaler Standard etabliert haben (Petersen et al., 1999; Petersen et al., 2001)*

- 
1. Subjektive Gedächtnisbeeinträchtigungen, vorzugsweise bestätigt durch eine Bezugsperson
  2. Objektive nicht altersentsprechende Gedächtnisbeeinträchtigungen
  3. Keine generelle Einschränkung kognitiver Funktionen
  4. Aktivitäten des alltäglichen Lebens sind unbeeinträchtigt
  5. Keine Demenz
-

Nachdem zunächst mit dieser Diagnosekategorie nur Patienten mit Gedächtnisproblemen erfasst wurden, war deutlich geworden, dass auch Patienten ohne Gedächtnisprobleme aber mit Beeinträchtigungen anderer kognitiver Teilleistungen ein erhöhtes Risiko tragen, im weiteren Verlauf eine Demenz zu entwickeln. Auf einer Tagung der *International Group on Mild Cognitive Impairment* in Stockholm wurde 2003 daher beschlossen, das Konstrukt MCI auf alle Formen der leichten kognitiven Beeinträchtigungen auszuweiten (Winblad et al., 2004). In Abbildung 2.5 ist der Diagnose-Algorithmus für die Diagnosestellung und Typisierung der MCI abgebildet (Petersen, 2004; Petersen & Negash, 2008). Unterschieden werden entsprechend diesem Algorithmus auf erster Stufe amnestische von nicht-amnestischen Formen der MCI, auf zweiter Stufe dann Formen der MCI, bei der nur eine kognitive Domäne oder mehrere Domänen beeinträchtigt sind.

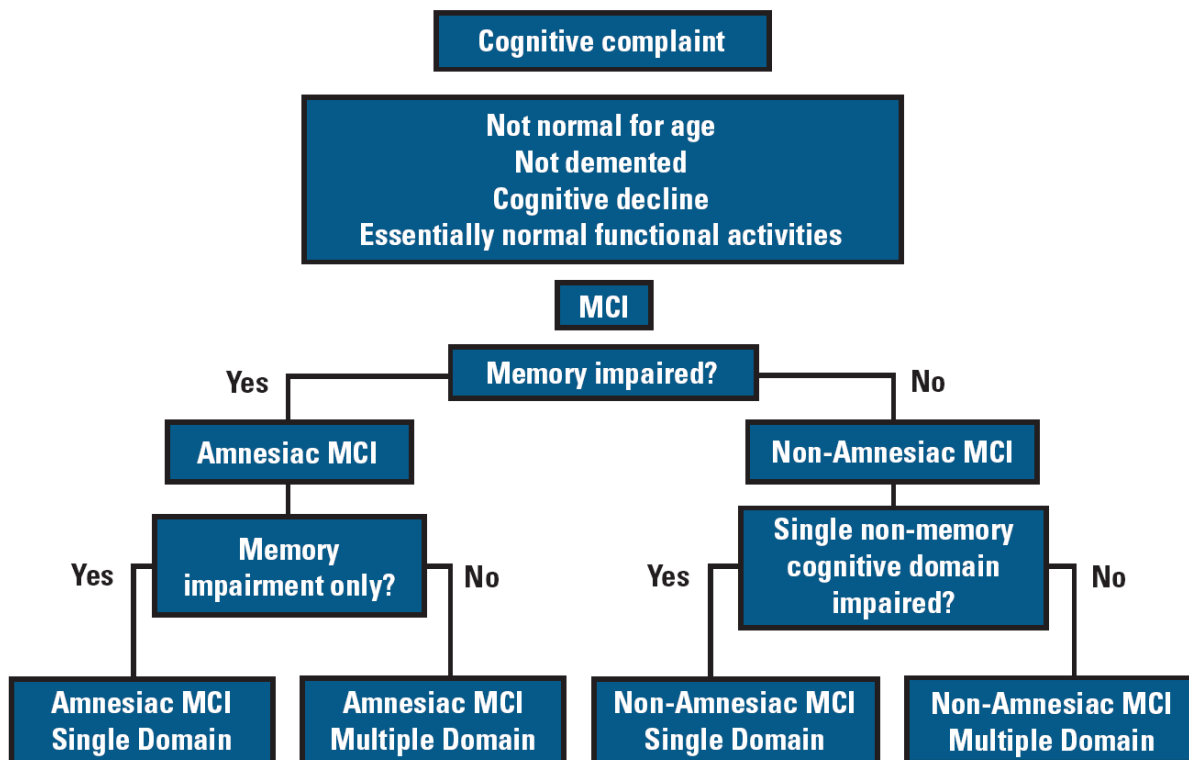


Abbildung 2.5. Diagnose-Algorithmus und Typisierung des Mild Cognitive Impairments (MCI). Aus Petersen, R. & Nagash, S. (2008). *CNS Spectrum*. 5, 45-53.

Von essentieller Bedeutung ist die Beobachtung, dass Patienten mit unterschiedlicher Typisierung mit hoher Wahrscheinlichkeit unterschiedliche Formen der Demenz entwickeln (Tabelle 2.2).

Tabelle 2.2

Zusammenhang von MCI-Klassifikation und wahrscheinlicher Demenzentwicklung.

		Ätiologie		
		Degenerativ	Vaskulär	Psychiatrisch
Klinische Klassifikation	Amnestische MCI	<i>Einzelne Domäne</i>	Alzheimer-Demenz	Depression
		<i>Multiple Domänen</i>	Alzheimer-Demenz	Vaskuläre Demenz Depression
	Nicht-amnestische MCI	<i>Einzelne Domäne</i>	FTD LKD	
		<i>Multiple Domänen</i>	Depression	Vaskuläre Demenz

Anmerkungen: Übersetzt aus Petersen (2004). *Journal of Internal Medicine*, 256, 183–194. FTD = Fronto-temporale Demenz; LKD = Lewy-Körperchen-Demenz.

Verfolgt man Patienten mit amnestischer MCI im Längsschnitt, so zeigt sich in der Mehrzahl der Studien, dass die Patienten mit einer Wahrscheinlichkeit von 10 % bis 15 % pro Jahr eine Alzheimersche Erkrankung entwickeln. Im Gegensatz dazu weisen normale ältere Menschen lediglich eine Inzidenzrate von 1 % bis 2 % im Jahr auf. In einer Studie von Petersen et al. (1999) entwickelten nach sechs Jahren bereits über 80 % der amnestischen MCI-Patienten eine Alzheimer-Demenz.

Nach Ausschluss einer neurologischen oder psychiatrischen Erkrankung, die die Symptome erklären könnten, erfolgt die Diagnose einer MCI bislang ausschließlich auf Basis der Anamnese und der neuropsychologischen Testunteruntersuchung. Die Spezifikation neurobiologischer Marker und die Berücksichtigung derselben in der Diagnosestellung könnten helfen, die prognostische Aussagekraft der MCI zu verbessern. Dabei könnten neben Liquordiagnostik und genetischen Untersuchungen auch bildgebende Untersuchungen wie die Positronen-Emissions-Tomographie und Kernspintomographie von essentieller Bedeutung sein (Nestor, Scheltens & Hodges, 2004; Petersen & Negash, 2008).

### **Bedeutung der kranialen Bildgebung in der Früherkennung der Alzheimer-Krankheit**

Strukturelle bildgebende Untersuchungen des Gehirns mit Computertomographie und struktureller Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) sind Standardmethoden in der Abklä-

rung von Demenzerkrankungen (Schröder, Pantel, Schönknecht & Essig, 2003). Neue Analyseverfahren zur Bewertung struktureller Aufnahmen wie die Volumenbestimmung der Hippocampi, die voxel-basierten Morphometrie oder die Bestimmung der Kortexdicke haben sich in der Forschung bewährt und könnten in absehbarer Zeit den Radiologen auch im klinischen Alltag bei seiner Einschätzung und Diagnosestellung unterstützen (Apostolova & Thompson, 2008). Problematisch ist allerdings dabei, dass sich eine eindeutige reliabel messbare Atrophie in der strukturellen Bildgebung häufig erst manifestiert, wenn die neuropsychologischen Defizite bereits stark ausgeprägt sind.

Zu einem deutlich früheren Zeitpunkt zeigen sich funktionelle Änderungen in der Bildgebung (Wermke et al., 2008; Wierenga & Bondi, 2007). So konnten beispielsweise Untersuchungen an Trägern des ApoE4-Gens zeigen, dass sich auffällige Veränderungen in den Aktivierungsmustern in funktionalen MRT-Untersuchungen bereits im präklinischen Stadium zeigen (Bookheimer & Burggren, 2009). Diese Aussagen beruhen allerdings auf Gruppen-Untersuchungen. Die Reliabilität der Messungen im Einzelfall ist dagegen eher gering, der prognostische Wert noch als schlecht einzustufen.

Es ist auch nicht sehr wahrscheinlich, dass bei der hohen interindividuellen Variabilität der Aktivierungsmuster und der hohen Anzahl von Störvariablen *einzelne* Messwerte an Reliabilität und Validität so stark gewinnen werden, dass sie eine ausreichend zuverlässige Prognose über die Entwicklung einer Demenz ermöglichen.

## **2.5 Uhrentests als Screening-Verfahren in der Demenz-Diagnostik**

Der Uhren-Zeichnen-Test (UZT) hat sich in den letzten Jahrzehnten in der Demenzdiagnostik als einfaches neuropsychologisches Screening-Verfahren bewährt (Thalman et al., 2002). Er scheint vor allem den Mini-Mental-Status-Test (MMST; Folstein et al., 1975) – den vermutlich weltweit am häufigsten eingesetzten Schnelltest zur Abklärung kognitiver Einschränkungen - sinnvoll zu ergänzen (Berger et al., 2008). Während der MMST vorwiegend Beeinträchtigungen der räumlichen und zeitlichen Orientierung sowie der sprachlichen Fähigkeiten abbildet, werden mit dem UZT auch exekutive Funktionen und die visuell-räumlichen Basisleistungen überprüft. Der UZT ist einfach anzuwenden, erfordert wenig Zeit und Material und wird von den Patienten im Allgemeinen gut akzeptiert (Agrell & Dehlin, 1998). Im Gegensatz zum MMST eignet er sich auch zur Untersuchung von Patienten, die der Landessprache nicht mächtig sind (Borson et al., 1999).

Für die Durchführung und Analyse des UZT wurden zahlreiche Durchführungsvarianten und Bewertungssysteme entwickelt (Freedman et al., 1994; Lin et al., 2003; Manos & Wu,



1994; Mendez, Ala & Underwood, 1992; Rouleau, Salmon, Butters, Kennedy & McGuire, 1992; Shulman & Gold, 1993; Shulman, Shedletsky & Silver, 1986; Sunderland et al., 1989; Tuokko, Hadjistavropoulos, Miller & Beattie, 1992; Wolf-Klein, Silverstone, Levy & Brod, 1989). Im deutschsprachigen Raum werden am häufigsten die Instruktion und das Bewertungssystem von Shulman und Gold (1993) angewandt. Dabei werden die Patienten gebeten, in einen vorgezeichneten Kreis die Ziffern einer analogen Uhr zu zeichnen und den Minuten- und Stundenzeiger entsprechend der Uhrzeit „10 nach 11 Uhr“ zu platzieren.

Der UZT war ursprünglich für die Überprüfung von visuell-räumlichen Einschränkungen bei Patienten mit neurologischen Erkrankungen eingesetzt worden. Dabei hatte er sich vor allem bei der Läsionsdiagnostik parietaler Läsionen und der Objektivierung des Hemin neglects bewährt (Borod, Goodglass & Kaplan, 1980; Critchley, 1953; Kleist, 1912). Inzwischen hat sich allerdings in vielen Studien gezeigt, dass der UZT auch eine hohe Testsensitivität für Beeinträchtigungen anderer kognitiver Basisleistungen aufweist (Freedman et al., 1994). Um eine Uhr entsprechend einer verbal vorgegebenen Zeit ohne Vorlage zeichnen zu können, muss zunächst die Anweisung des Untersuchungsleiters sprachlich verarbeitet und die relevante Zeitinformation extrahiert werden. Des Weiteren muss das semantische Wissen über die räumliche Anordnung und Funktionalität der Ziffern und Zeiger abgerufen werden (Cahn-Weiner et al., 1999; Rouleau et al., 1992; Tuokko et al., 1992). Um die Ziffern räumlich korrekt anzuordnen, erscheinen exekutive Funktionen zur Handlungsplanung relevant zu sein (Graganiello, Kessler, Bley & Mielke, 1998; Juby, Tench & Baker, 2002; Libon, Swenson, Barnoski & Sands, 1993; Royall, 1996). Bedeutsam ist aber vor allem die Transformation der propositional kodierten Zeitinformation („10 nach“) in die analoge bildhafte Repräsentation einer Uhrzeit (Minutenzeiger zeigt auf die 2). Ferner muss sowohl die Handlungsplanung als auch der Handlungsablauf gegen Störreize geschützt werden, um beispielsweise stimulus-gebundene Handlungen zu verhindern (bsw. das Setzen des Minutenzeigers auf die „10“ anstelle auf die „2“ bei der Uhrzeit „10 nach 11 Uhr“).

### **Sensitivität und Spezifität des UZT**

Für die Identifikation von AD-Patienten hat ein Review der bis zum Jahr 2000 erschienenen Untersuchungen von Shulman (2000) gezeigt, dass der UZT in Abhängigkeit des Bewertungssystems eine Sensitivität und Spezifität von über 90 % aufweisen kann. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Pinto und Peters (2009) bei einem aktuellen Review der Literatur. Kürzlich konnte Berger et al. (2008) zeigen, dass Bewertungssysteme, die die korrekte Orientierung der Uhrzeiger berücksichtigen (Spezifitäten zwischen 81 % und 93 %), anderen Sys-

temen deutlich überlegen sind, die diesen Aspekt vernachlässigen (Spezifitäten zwischen 58% und 72 %).

Hinsichtlich der Identifikation von Patienten mit MCI ist die Sensitivität des UZT dagegen eher gering. Unter Verwendung vier unterschiedlicher quantitativer Bewertungssysteme erreichten Lee et al. (2008) bei der Untersuchung von 224 MCI-Patienten und 241 kognitiv unauffälligen Probanden lediglich eine Sensitivität von maximal 56.4 %. Auch Powlishta et al. (2002) kamen zum Ergebnis, dass der UZT ein ungeeignetes Verfahren für die Identifikation von Patienten mit sehr leicht ausgeprägter Demenz darstellen. Ausnahme stellt eine Studie von Yamamoto et al. (2004) dar, der mit einer Sensitivität und Spezifität von um die 75 % akzeptable Werte für den UZT als Screening-Verfahren berechnen konnte.

### **Annahmen über die Ursachen eines auffälligen UZT bei AD**

Um herauszufinden, welche Art kognitiver Defizite bei der AD für auffällige Ergebnisse beim UZT sorgen, haben verschiedene Autoren das freie Zeichnen einer Uhr mit dem Abzeichnen einer Uhr nach Vorlage verglichen (Cacho et al., 2005; Gragnaniello et al., 1998). Cacho et al. (2005) zeigten, dass die Kopierleistungen beim Uhren-Abzeichnen im frühen Stadium der AD deutlich besser war als das freie Zeichnen und spekulierten, dass dieses „Improvement Pattern“ ein spezifischer Indikator für die frühe AD sein könnte. Im Einklang mit dieser Hypothese konnten Rouleau et al. (1992) und Libon et al. (1993) bei einem Vergleich der Leistungen von AD-Patienten beim freien Zeichnen und Abzeichnen einer Uhr mit den Ergebnissen von Patienten mit der Huntington Krankheit und vaskulärer Demenz feststellen, dass nur die AD-Patienten von der Vorlage profitierten. Die deutlich bessere Leistung beim Abzeichnen im Vergleich zum freien Zeichnen wurde unterschiedlich interpretiert. Während Royall (1996) zum Ergebnis kam, dass Defizite der Exekutivfunktionen wie Handlungsplanung und -organisation die größeren Schwierigkeiten beim freien Zeichnen erklären könnten, vermuteten Libon et al. (1993) und Rouleau et al. (1992) die Ursache in Beeinträchtigungen des semantischen Wissens, dass für die mentale Repräsentation einer analogen Uhr benötigt wird. Im frühen Stadium der AD scheint beim freien Zeichnen vor allem die Zeitdarstellung, d. h. die korrekte Orientierung der Uhrzeiger zu misslingen. Die Ziffern werden dagegen in aller Regel vollständig und räumlich korrekt platziert. Erst mit schwererer Demenzausprägung nehmen Auslassungen zu und die räumlichen Relationen zwischen den Ziffern werden ungleichmäßig.

## **UZT als Verfahren zur Differenzialdiagnostik**

Die Leistung beim UZT hängt von einer Vielzahl an kognitiven Basisleistungen ab. Da unterschiedliche Formen der Demenz mit unterschiedlichen neuropsychologischen Teilleistungsstörungen verbunden sind, kann davon ausgegangen werden, dass sich die unterschiedlichen Demenzformen im UZT in unterschiedlichen Auffälligkeiten und Fehlern manifestieren. Subkortikale Demenzen wie die Huntington Krankheit oder die Parkinson-Demenz sind mit graphomotorischen Störungen und Beeinträchtigungen der Exekutivfunktionen assoziiert (Rouleau et al., 1992). Entsprechend zeigt sich beim UZT die Tendenz zur Mikrographie, einzelne Ziffern sind unleserlich, die Zeiger oft nur rudimentär angedeutet. Störungen der Exekutivfunktionen zeigen sich in einem unplanmäßigen Vorgehen und einer desorganisierten Anordnung der Ziffern. Zum Teil neigen Patienten mit Parkinson-Demenz auch zur Perserveration. Auch bei der Lewy Körperchen Demenz, die im engen Zusammenhang mit der Parkinson-Krankheit steht, überwiegen Planungsdefizite. Allerdings entdeckten Cahn-Weiner et al. (2003) bei Patienten mit Lewy Körperchen Demenz auch eine auffallend hohe Anzahl konzeptueller Fehler, die man sonst eher von AD-Patienten kennt.

Heinik, Solomesh, Raikher und Lin (2002) verglichen die Leistung von Patienten mit vaskulärer Demenz und AD und konnten feststellen, dass die Patienten mit vaskulärer Demenz bei ähnlicher Demenzausprägung beim UZT signifikant schlechter abschnitten. Dabei hatten die Patienten mit vaskulärer Demenz vor allem häufiger Probleme beim Einzeichnen der Zeiger. Wie bereits im vorangegangenen Abschnitt erläutert, zeigten Cacho et al. (2005), dass Patienten mit vaskulärer Demenz im Gegensatz zu AD-Patienten wenig von einer Vorlage profitieren können. Die Schwierigkeiten beim UZT scheinen bei ihnen also weniger in der Konzeption einer Uhr als vielmehr in der visuokonstruktiven Umsetzung zu liegen. Rasovsky et al. (2002) und Blair, Kertesz, McMonagle, Davidson und Bodi (2006) verglichen Patienten mit AD und frontotemporaler Demenz und fanden, dass letztere deutlich seltener auffällig werden.

Im gerontopsychiatrischen Alltag stellt sich häufig die Frage, ob kognitive Defizite Folge einer Depression und/oder einer neurodegenerativen Krankheit sind. Inwieweit der UZT zur Differentialdiagnose beitragen kann, ist noch unklar (Woo et al., 2004). Insgesamt überwiegt aber der Eindruck, dass bei depressiven Patienten ohne zusätzliche Demenzerkrankungen im Allgemeinen keine Leistungsminderungen beim UZT auftreten (Bodner et al., 2004; Herrmann et al., 1998; Kirby, Denihan, Bruce, Coakley & Lawlor, 2001). So konnte Woo et al. (2004) zeigen, dass die Leistung beim UZT nicht mit der Ausprägung der Depression korreliert. Allerdings scheint es eine Untergruppe von älteren Menschen mit Depression

zu geben, die Beeinträchtigungen der Exekutivfunktionen aufweisen, die deutlich stärker ausgeprägt sind, als es für eine Depression typisch ist. Diese Patienten hatten in der Studie von Woo et al. auch signifikant schlechtere Leistungen beim Uhrenzeichnen als Depressionspatienten ohne exekutive Störungen.

### **Schlussfolgerungen**

Der UZT ist ein sehr sensitives Screening-Verfahren für die Abklärung und Differentialdiagnose von Demenzerkrankungen. Es liegen zahlreiche Studienergebnisse vor, die belegen, dass Defizite beim UZT für die AD ähnlich charakteristisch sind wie Störungen des episodischen Gedächtnisses oder der zeitlichen und örtlichen Orientierung. Dabei sind aber unterschiedliche Teilleistungen beim UZT im Verlauf der Krankheit unterschiedlich stark betroffen. Für die Untersuchung mit funktioneller MRT war geplant, einen Aspekt des Uhrentests zu untersuchen, der möglichst früh mit Auffälligkeiten bei AD verbunden ist und mit hoher Wahrscheinlichkeit noch früher – bereits im Stadium der amnestischen MCI - mit funktionellen Veränderungen des neuronalen Korrelats einher geht. Um diesen Aspekt herauszuarbeiten, wurde zunächst eine neuropsychologische Untersuchung durchgeführt, bei der eine qualitative Analyse der Fehlleistungen der Patienten im Zentrum stand. Diese Untersuchung ist in Kapitel 4 beschrieben.

### 3 Grundlagen der funktionellen Magnet-Resonanz-Tomographie

#### 3.1 Wie funktioniert Magnet-Resonanz-Tomographie?

Die Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) ist ein bildgebendes Verfahren, das die Darstellung von Struktur und Funktion der Gewebe und Organe im Körper ermöglicht (Buxton, 2009; Chavhan, 2007; Goebel & Kriegeskorte, 2005; Weishaupt, Knöchli & Marincek, 2009). Die MRT bedient sich dabei der magnetischen Eigenschaften der Wasserstoffatome. Wasserstoffatome besitzen im Kern nur ein einziges Teilchen, ein Proton. Dieses Proton dreht sich um die eigene Achse, eine Eigenschaft, die als Kernspin bezeichnet wird (Abbildung 3.1). Da es sich um eine rotierende elektrische Ladung handelt, besitzt es ein magnetisches Moment  $B$  und verhält sich wie ein kleiner Magnet. Im natürlichen Zustand sind die Magnetfelder der Protonen im menschlichen Körper zufällig ausgerichtet und neutralisieren sich dabei gegenseitig. In einem starken Magnetfeld, wie es im Kernspintomographen erzeugt wird (Abbildung 3.2), richten sich die Magnetfelder dagegen entsprechend dem umgebenen Magnetfeld aus. Diese Ausrichtung erfolgt dabei nicht schlagartig, sondern allmählich.

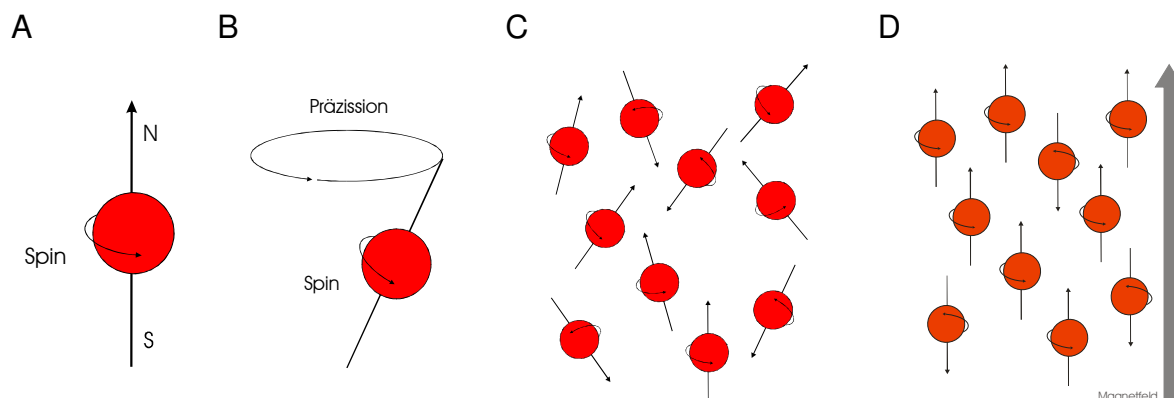


Abbildung 3.1. Grundlagen der Magnetresonanz-Physik. A: Kernspin und magnetisches Moment des Wasserstoffprotons. B: Präzessionsbewegung des Spins im Magnetfeld. C: Zufällige Ausrichtung der Spins in natürlicher Umgebung. D: Ausrichtung der Spins in einem starken Magnetfeld.

Diese Vorgänge kann man sich leichter anhand eines Kreisels vorstellen. Das Proton dreht sich wie ein Kreisel um die eigene Achse. Auf den Kreisel wirkt allerdings die Erdanziehungskraft, was ihn veranlasst, die Lage der Rotationsachse zu verändern. Der Kreisel reagiert mit einer Ausweichbewegung. Diese Bewegung wird als Präzessionsbewegung bezeichnet. Analog zum Kreisel reagieren die Spins auf ein Magnetfeld mit einer Präzissions-

bewegung. Diese erfolgt mit einer charakteristischen Frequenz, die als Larmor-Frequenz bezeichnet wird. Schließlich richten sich die Spins longitudinal zum äußeren Magnetfeld aus.

Während einer MRT-Messung wird nun die Ausrichtung der Spins für eine kurze Zeit in die transversale Richtung gekippt, indem das Gewebe mit einer elektromagnetischen Welle, einem Hochfrequenzimpuls, angeregt wird. Eine Anregung, d. h. eine Energiezufuhr durch die elektromagnetische Welle erfolgt allerdings nur für das Gewebe, dessen Spins die Larmorfrequenz aufweisen, die der Frequenz der elektromagnetischen Welle entspricht. Die Bedingung der Gleichheit der Frequenzen wird als *Resonanzbedingung* bezeichnet.

Die dadurch verursachte Veränderung der Magnetisierung der Wasserstoffatome wirkt wie ein elektrischer Generator und induziert in der Empfangsspule eine Wechselspannung, deren Frequenz wiederum der Larmorfrequenz entspricht und das eigentliche *MR-Signal* darstellt.

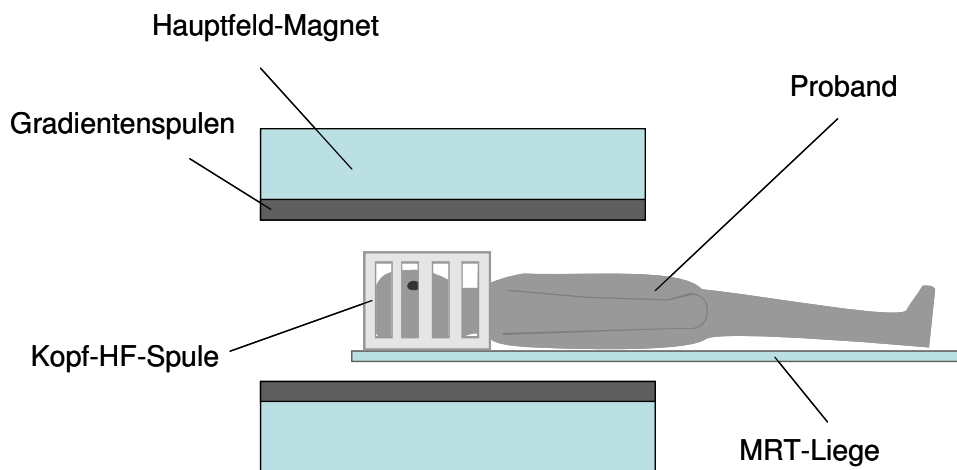


Abbildung 3.2. Schematische Darstellung eines MRT-Scanners. Der Hauptfeld-Magnet erzeugt ein extrem starkes Magnetfeld (bei 1.5 Tesla-MRT-Scannern ist das Magnetfeld 30000-mal so stark als das Erdmagnetfeld), das für die gleichförmige Ausrichtung der Kernspins sorgt. Die Gradientenspulen dienen der Erzeugung von Feldgradienten für die Ortskodierung des MR-Signals. Die Kopf-HF-Spule dient sowohl der Anregung der Materie mit einem Hochfrequenz-Impuls als auch dem Empfang des MR-Signals. HF = Hochfrequenz.

Hinsichtlich des induzierten MR-Signals unterscheiden sich Gewebe in zwei wichtigen Eigenschaften: Zum einen in der T1-Zeit, die angibt, wie schnell sich die Spins von einer Anregung erholen, d. h. sich wieder longitudinal zum äußeren Magnetfeld ausrichten und damit erneut anregbar sind. Dieser Vorgang wird auch als longitudinale Relaxation bezeichnet.

Zum anderen unterscheiden sich Gewebe in der T2-Zeit, die angibt, wie schnell das MR-Signal nach einer Anregung abklingt, d. h. die transversale Magnetisierung zerfällt. Man spricht daher von transversaler Relaxation.

Bei der MR-Messung können nun beide Parameter T1-Zeit und T2-Zeit unterschiedlich gewichtet werden. Ein T1-gewichteter MR-Kontrast wird durch eine kurze Repetitionszeit erreicht. Die Repetitionszeit ist die Zeit zwischen zwei Anregungen desselben Gewebes. Gewebe mit kurzer T1-Zeit relaxieren schnell und können daher bei erneuter Anregung viel Signal abgeben, sie erscheinen daher im Bild hell. Gewebe mit langer T1-Zeit haben bei kurzer Repetitionszeit dagegen noch wenig relaxiert und können nur wenig Signal abgeben, sie erscheinen im T1-gewichteten Bild daher dunkel.

Die T2-Gewichtung wird durch den Zeitpunkt der Messung des MR-Signals bestimmt. Als Echozeit wird dabei die Zeitspanne verstanden, die man nach der Anregung bis zur Messung des MR-Signals verstreichen lässt. Bei kurzer Echozeit sind die Signalintensitätsunterschiede zwischen Geweben mit langer und kurzer T2-Zeit noch relativ gering, bei langer Echozeit werden die Unterschiede dagegen deutlich: in Gewebe mit kurzer T2-Zeit ist das Signal bereits abgeklungen, es erscheint im Bild dunkel; Gewebe mit langer T2-Zeit gibt dagegen noch immer relativ viel Signal ab, es erscheint im Bild hell (Tabelle 3.1).

Tabelle 3.1  
*Signalintensitäten verschiedener Gewebe in T1- und T2-gewichteten Bildern*

Gewebe	T1-gewichtetes Bild	T2-gewichtetes Bild
Weisse Substanz	Hyperintens	Leicht hypointens
Graue Substanz	Leicht hypointens	Leicht hyperintens
Liquor	Hypointens	Hyperintens
Fett	Hyperintens	Isointens
Ödem	Hypointens	Hyperintens
Frische Blutung	Isointens	Hyperintens

### 3.2 Wie funktioniert funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie?

Bei der funktionellen MRT (fMRT) wird die neuronale Aktivität nicht direkt bsw. über die elektromagnetischen Änderungen an den Synapsen gemessen, sondern indirekt über den Blutsauerstoffspiegel, der den Energieverbrauch der Neurone widerspiegelt. Sauerstoff ist im Blut an Hämoglobin gebunden. Wird dem Hämoglobin Sauerstoff entzogen, wird Oxyhämoglobin zu Desoxyhämoglobin reduziert.

Die fMRT bedient sich nun der magnetischen Eigenschaften des Hämoglobins als „endogenes Kontrastmittel“: Desoxygeniertes Hämoglobin ist paramagnetisch, oxygeniertes Hämoglobin dagegen diamagnetisch, es induziert ein vergleichsweise stärkeres MR-Signal. Dieses Phänomen ist Grundlage des "blood oxygenation level-dependent" (*BOLD*) Signals (Ogawa, Lee, Kay & Tank, 1990). Der Suszeptibilitätsunterschied zwischen oxygeniertem und desoxygeniertem Blut ist relativ gering, so dass die mit der BOLD Technik gemessenen Signaländerungen relativ klein sind (zwischen 1% und 4 % bei 1.5 Tesla-Scanner).

Die MR-Signalunterschiede entstehen dabei im Kapillarbett, den Venolen (Abbildung 3.3). Der arterielle Schenkel ist unter Normalbedingungen zu 100 % oxygeniert. Da im Ruhezustand etwa 30 % bis 40 % des Sauerstoffs an die Neurone vergeben werden, beträgt die Ruheoxygenierung daher in den Venolen und drainierenden Venen etwa 60 % bis 70 %.

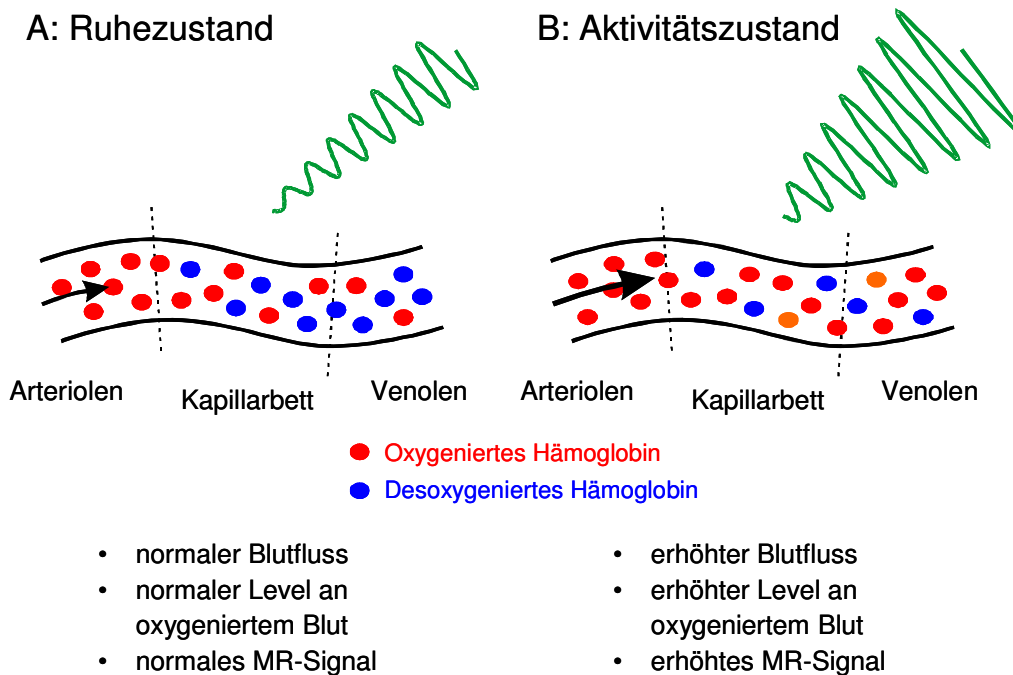


Abbildung 3.3. Illustration des Einflusses von Blutfluss und Oxygenierung des Blutes auf das Magnetresonanzsignal während dem Ruhezustand (A) und neuronaler Aktivität (B).



Der erhöhte Energieverbrauch bei Verstärkung der neuronalen Aktivität bewirkt eine kurzfristige Senkung der Konzentration an oxygeniertem Hämoglobin. Der damit verbundene Abfall des MR-Signals kann allerdings nur unter idealen Bedingungen mit Hochfeldscannern oder Optical Imaging gemessen werden (Logothetis, Guggenberger, Peled & Pauls, 1999). Er wird als „initial Dip“ bezeichnet, spielt aber bei der konventionellen fMRT keine Rolle.

Neben der initialen Desoxygenierung bewirkt der Sauerstoffverbrauch nach einer kurzen Latenz aber eine Zunahme des regionalen Blutflusses, der größer ist, als es für den Sauerstoffbedarf des Gewebes erforderlich ist. Das führt zu der paradoxen Situation, dass während fokaler Gehirnaktivität der Oxygenierungsstatus höher ist als während dem Ruhezustand. Dieses Phänomen spiegelt sich im MR-Signal als positive BOLD-Antwort wieder, die nach etwa 3 bis 5 Sekunden ihr Maximum erreicht. Auf die Beendigung der neuronalen Aktivität folgt ein Signalabfall von 5 bis 10 Sekunden, der die Baseline unterschreiten kann und daher auch als Undershoot bezeichnet wird. Die gesamte BOLD-Antwort kann 30 Sekunden und länger dauern (siehe Abbildung 3.4).

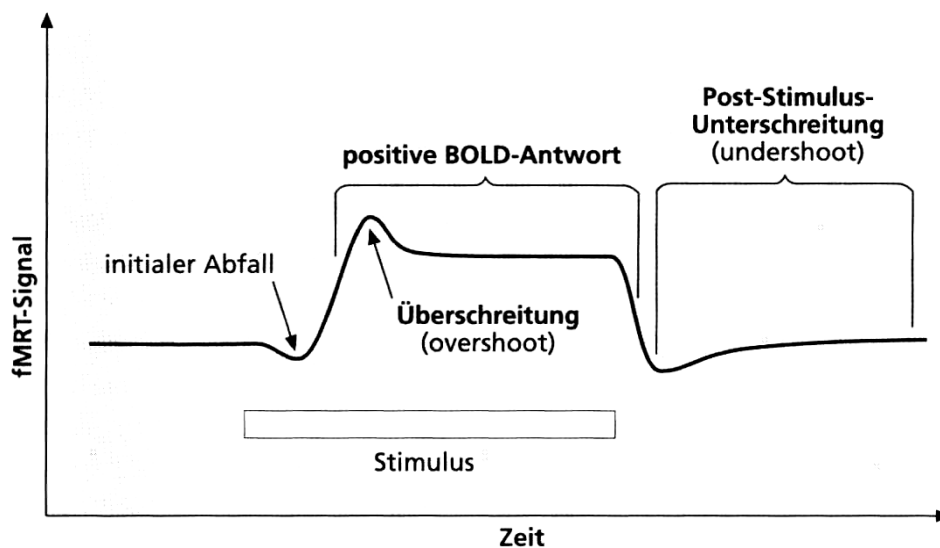


Abbildung 3.4. Charakteristischer Zeitverlauf des fMRT-Signals bei langer Stimulationsphase. Der initiale Abfall (initial dip) ist bisher nicht reliabel messbar, weshalb in fast allen Humanstudien die deutlich stärkere positive BOLD-Antwort analysiert wird. Zu Beginn der positiven Antwort steigt das Signal kurzzeitig auf ein Maximalniveau (Überschreitung, overshoot) und fällt dann auf ein etwas geringeres, konstantes Plateau. Nach Beendigung der Stimulation sinkt das Signal meist unter das ursprüngliche Signalniveau (Baseline) bevor es sich diesem allmählich wieder annähert (Überschreitungsphase, undershoot). Aus Goebel, R. & Kriegeskorte, N. (2005). Funktionelle Magnetresonanztomographie. In H. Walter (Ed.), *Funktionelle Bildgebung in Psychiatrie und Psychotherapie* (pp. 22-30). Stuttgart: Schattauer Verlag.

Die positive BOLD-Antwort und der Undershoot sind intra- und interindividuell hinsichtlich des zeitlichen Verlaufs und der Abhängigkeit von der neuronalen Aktivität sehr stabil und bilden die wesentliche Grundlage für die Modellierung der neuronalen Aktivität in fMRT-Experimenten.

Über die neurovaskuläre Kopplung ist noch relativ wenig bekannt, ebenso über die Mikroarchitektur der Blutgefäße des Gehirns. Um den neuronalen Ursprung des BOLD-Signals zu bestimmen, korrelierten Logothetis, Pauls, Augath, Trinath und Oeltermann (2001) die hämodynamische Antwort mit unterschiedlichen neurophysiologischen Parametern: Einzel- und Multizellaktivität (Spike-Aktivität) sowie lokalen Feldpotentialen. Während Einzel- und Multizellableitungen die Spike-Aktivität und somit den Ausgang von Neuronen messen, spiegeln lokale Feldpotentiale weniger die Spike-Aktivität, sondern vielmehr integrative Prozesse an den Dendriten und daher das Eingangssignal einer Neuronen-Population wider. Die Ergebnisse zeigten, dass das BOLD-Signal stärker mit lokalen Feldpotentialen korreliert ist als mit Einzel- und Multizellantworten. Dies könnte dazu führen, dass fMRT Aktivität aufdeckt, die in neurophysiologischen Experimenten nicht entdeckt wird, sofern der Eingang in eine bestimmte Region nur modulatorischen Einfluss hat (Logothetis & Wandell, 2004).

### 3.3 Datenakquisition

Für die funktionellen Messungen wird die echoplanare Bildgebung eingesetzt (echo-planar imaging; EPI), die es ermöglicht, den Verlauf des MR-Signals mit einer relativ hohen zeitlichen und räumlichen Auflösung zu verfolgen. In den hier vorgestellten MRT-Experimenten betrug die zeitliche Auflösung 2 Sekunden, die räumliche Auflösung  $3 \times 3 \times 4.6 \text{ mm}^3$ . Dabei konnten 27 Schichten gemessen werden (Abbildung 3.5). Die kleinste räumliche Einheit wird als Volumenelement oder kurz *Voxel* bezeichnet. Die Zeitverläufe des MR-Signals werden voxelweise gespeichert.

Für die qualitativ hochwertige Visualisierung funktioneller Daten in beliebigen Schnittebenen und der räumlichen Normalisierung der Daten als Voraussetzung für Gruppenanalysen wurde von jeder Versuchsperson ein hoch auflösender T1-gewichteter struktureller 3D-Datensatz aufgenommen. Die räumliche Auflösung betrug in den hier vorgestellten Experimenten  $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$ .

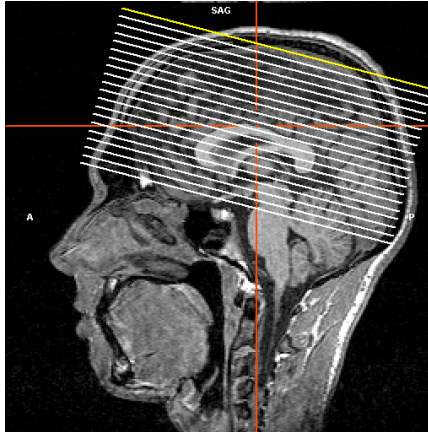


Abbildung 3.5. Beispiel für die räumliche Anordnung von 20 Schichten in einem fMRT-Experiment.

### 3.4 Datenvorverarbeitung

Bevor auf die MR-Zeitverläufe statistische Verfahren angewandt werden können, müssen verschiedene Korrekturverfahren angewendet werden, um die Daten von bekannten Artefakten zu befreien und die Reliabilität der Daten zu verbessern (Goebel, 2007).

#### Bewegungskorrektur

Die Bewegungskorrektur dient der Kompensation der Kopfbewegungen des Probanden. Auch bei sorgfältiger Lagerung der Patienten sind leichte Kopfbewegungen des Probanden während der Messung sehr wahrscheinlich. Kritisch sind diese Kopfbewegungen vor allem dann, sofern sie im Rhythmus mit anderen aufgabenbezogenen Körperbewegungen einhergehen, bsw. dem Drücken der Antworttaste bei einer fMRT-Aufgabe. Bei der Bewegungskorrektur wird ein EPI-Volumen, in der Regel das erste, als Referenzvolumen spezifiziert und alle anderen Volumen an dieses angeglichen.

#### Slice Time Korrektur

Die Daten eines EPI-Volumens werden nicht gleichzeitig, sondern schichtweise nacheinander gemessen. Zwischen der Messung der ersten Schicht oder der letzten Schicht vergehen entsprechend der Repetitionzeit mehrere Sekunden. Um zu vermeiden, dass für unterschiedliche Schichten unterschiedliche statistische Modelle verwendet werden müssten, interpoliert die Slice Time Korrektur die MR-Signal-Werte in allen Schichten neu, so als wären sie gleichzeitig zu einem definierten Zeitpunkt gemessen worden.

## **Koregistrierung**

Die Koregistrierung erzielt einen räumlichen Abgleich der individuellen EPI-Aufnahmen auf den individuellen T1-gewichteten strukturellen 3D-Datensatz. Dies ermöglicht die Darstellung von Aktivierungsmustern auf der hochauflösenden anatomischen Aufnahme und insbesondere die Anwendung der über die Normalisierung der hochauflösenden Anatomie gewonnenen Parameter auf die EPI-Daten.

## **Normalisierung**

Als Voraussetzung für die interindividuelle Vergleichbarkeit und Gruppenanalysen müssen die individuellen MR-Aufnahmen auf ein Standardhirn normalisiert werden. Als Standardhirn hatte lange das Talairach-Hirn dominiert (Talairach & Tournoux, 1988). Um individuelle Gehirne auf das Talairach-Hirn zu normalisieren wurde von Talairach und Tournoux eine Talairach-Transformation beschrieben, die es erlaubt, jedes beliebige individuelle Gehirn über die manuelle Festlegung von bestimmten Landmarken in den Talairach-Raum zu transformieren. Anatomische Lokalisation können dann über die Koordinaten im Talairach-Raum mitgeteilt und verglichen werden.

Eine vollautomatische Normalisierung bietet die Software SPM (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>), die auch in dieser Arbeit eingesetzt wurde (Ashburner & Friston, 1999). Hierbei wird das individuelle Gehirn über eine Normalisierungstransformation auf ein Musterhirn (template brain) transformiert. SPM bedient sich dabei des sogenannten MNI-Brains, das vom Montreal Neurological Institute zur Verfügung gestellt wurde und den großen Vorteil aufweist, dass es nicht auf einem einzelnen Datensatz beruht, sondern ein Amalgam aus 152 gemittelten Gehirnen darstellt. Hinsichtlich des Koordinatensystems ähnelt der MNI-Raum dem Talairach-Raum nur grob, so dass in vielen älteren Studien für die Publikation die MNI-Koordinaten in Talairach-Koordinaten transformiert werden mussten. Inzwischen werden aber in den meisten Studien die ursprünglichen MNI-Koordinaten angegeben.

## **Räumliches Glätten**

Die räumliche Glättung der Daten mit einem dreidimensionalen Gauss-Kernel ermöglicht zum einen eine Reduktion des Rauschens und zum anderen eine Reduktion der räumlichen Komplexität als Voraussetzung der Vergleichbarkeit von Einzelprobanden.

## Zeitliche Signalglättung

Voxelzeitreihen besitzen häufig artifiziell bedingte Trends und langsame nichtlineare Signaländerungen. Solche niedrig-frequenten Signaländerungen können mittels eines Hochpassfilters eliminiert werden.

## 3.5 Statistische Datenanalyse

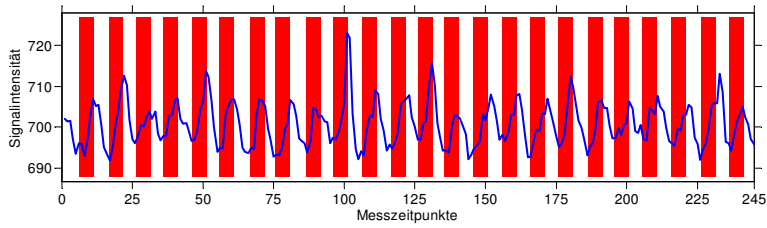
### Erstellung statistischer Karten

Die statistischen Verfahren werden unabhängig für jedes Voxel separat durchgeführt. Bei Gruppenstudien erfolgt die statistische Analyse in zwei Schritten. Im ersten Schritt wird für jedes Voxel des Gehirns eines Individuums berechnet, wie gut der gemessene Signalverlauf mit dem erwarteten Verlauf korreliert. Dazu wird unter Anwendung des Allgemeinen Linearen Modells für jedes *Ereignis* ein Prädiktor definiert (Friston et al., 1995; Holmes, Poline & Friston, 1997). Man spricht daher auch von einem *ereignis-korrelierten Design* (Buckner et al., 1996; Rosen, Buckner & Dale, 1998). Ereignisse sind bei den folgenden Experimenten die Reizpräsentation und die Antwortphase. Bei der Generierung des Modells wird für jeden Prädiktor eine Boxcar-Funktion definiert (der Wert wird auf 1 gesetzt für die Zeitpunkte des Ereignisses und auf 0 für alle anderen Zeitpunkte), die anschließend mit einer geschätzten Modellfunktion der hämodynamischen Antwort (HRF; haemodynamic response function) gefaltet wird (Boynton, Engel, Glover & Heeger, 1996).

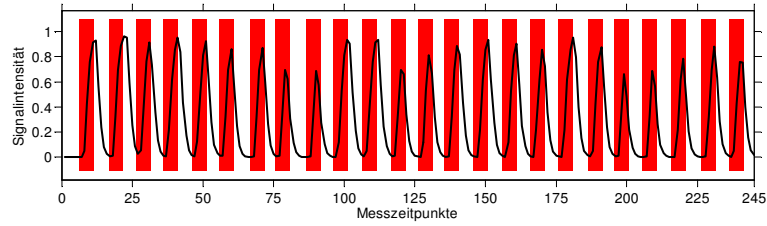
Für jedes Voxel erhält man als Ergebnis der Schätzung des Allgemeinen Linearen Modells für jeden Prädiktor ein sogenanntes Beta-Gewicht, das anzeigt, mit welchem Faktor die Prädiktorfunktion multipliziert werden muss, damit das Modell optimal an den gemessenen Signalverlauf angepasst ist. Das Betagewicht spiegelt dabei direkt die Amplitude des Signals wider, dass auf das modellierte Ereignis zurückzuführen ist (Abbildung 3.6).

Auf Grundlage dieser Betagewichte erfolgen dann in einem zweiten Schritt die Gruppenanalysen. Möchte man ermitteln, ob das Signal bei einem Ereignis höher war als bei einem anderen Ereignis, so kontrastiert man die jeweiligen Betagewichte der für diese Ereignisse modellierten Prädiktoren. Nach Relativierung des Kontrastsergebnisses an der Fehlervarianz erhält man einen t-Wert, der die statistische Signifikanz des Kontrasts anzeigt. In gleicher Weise können Unterschiede zwischen Probandengruppen bestimmt werden.

A: Gemessener Signalzeitverlauf



B: Statistische Modell



$\times \beta$

Parameter für die Schätzung der Aktivitätsänderung

C: Modell „gefittet“ an den gemessenen Signalzeitverlauf

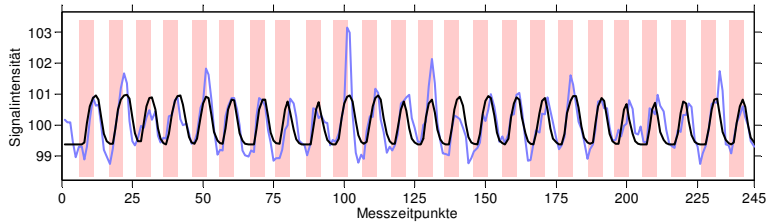


Abbildung 3.6. Anwendung des Allgemeinen Linearen Modells zur Schätzung der MR-Signaländerungen während eines fMRT-Experiments. A: Gemessener Zeitverlauf des MR-Signals. Rot unterlegt sind die Zeitintervalle der Reizpräsentation. B: Werte eines Prädiktors des statistischen Modells für jeden Messzeitpunkt. C: Das an den gemessenen Zeitverlauf angepasste Modell.

Die Visualisierung der F-Werte oder t-Werte für die Voxel einer Gehirnregion auf einem Hirnschnitt oder der Kortexoberfläche wird als statistische Karte (statistical map) bezeichnet. Da sowohl der t-Test als auch der F-Test unter der Annahme der Normalverteilung der Fehler parametrische Tests sind, wird auch von einer Statistical Parametric Map gesprochen.

**Problem der multiplen Einzelvergleiche**

Ein häufig diskutiertes Thema bei der Auswertung von fMRT-Daten ist die Bestimmung einer geeigneten statistischen Schwelle (Goebel, 2007). Da die statistische Datenanalyse getrennt für jedes Voxel durchgeführt wird, liegen multiple statistische Vergleiche vor. Bei einer Auflösung von  $3 \times 3 \times 3 \text{ mm}^3$  umfasst der normalisierte Kortex ungefähr 30000 Voxel.

Bei einer explorativen Datenanalyse ohne eindeutige ortsspezifische Hypothesen wäre eine Bonferroni-Korrektur die einfachste aber auch äußerst konservative Methode, um dem Problem der multiplen Vergleiche gerecht zu werden.

Allerdings sind die Aktivierungsverläufe in benachbarten Voxeln natürlich keineswegs unabhängig voneinander, umso mehr wenn die Daten vor der statistischen Analyse räumlich geglättet wurden. Worsley, Evans, Marrett und Neelin (1992) haben daher ein Verfahren vorgeschlagen, dass die räumliche Struktur der Daten als Gaussche Zufallsfelder interpretiert und damit eine deutliche Reduktion der unabhängigen multiplen Vergleiche ermöglicht. Es hat sich allerdings gezeigt, dass auch dieses Verfahren sehr konservative Schwellen berechnet.

In den vorliegenden Studien wurde für die Inferenzstatistik hinsichtlich der Haupteffekte (Experimentalbedingung vs. Baseline) ein relativ neues Verfahren zur Lösung des Problems der multiplen Vergleiche angewandt. Bei der als *False Discovery Rate (FDR)* bezeichneten Methode wird die Rate fälschlich entdeckter Voxel kontrolliert, d. h. der durchschnittliche Anteil falsch positiver Voxel unter den positiven Voxel (Genovese, Lazar & Nichols, 2002). Wird der FDR-Wert beispielsweise auf  $q = .05$  gesetzt, so würde die statistische Schwelle so bestimmt werden, dass im Durchschnitt über viele Experimente hinweg 5 Prozent der positiv markierten Voxel falsch positiv wären. Untersuchungen haben gezeigt, dass dieses Verfahren einen guten Kompromiss zwischen Fehlern erster (Alpha-Fehler) und zweiter Art (Beta-Fehler) liefert.

Für die Detektion kleiner Aktivierungsunterschiede hat sich inzwischen in der Literatur ein  $p < .001$  bewährt. Entsprechend wurde für die Kontrastierung von Bedingungen und die Detektion von Gruppenunterschieden in den vorliegenden Untersuchungen ebenfalls eine einheitliche statistische Schwelle von  $p < .001$  gewählt.

### 3.6 Visualisierung von fMRT-Daten

In vielen Studien werden Aktivierungskarten auf den Schnittbildern veranschaulicht. Dies birgt das Problem, dass immer nur eine kleine Auswahl des gesamten Kortex in mehreren Abbildungen zusammenhangslos dargestellt werden kann. Teilweise werden auch gerenderte Darstellungen der Kortexes gezeigt, auf welche die Aktivierungsmuster grob projiziert wurden. Da der Kortex allerdings stark gefaltet ist, erlauben diese Darstellungen keinen Blick auf die vergrabenen Kortexanteile.

Die Software Brain Voyager QX (Brain Innovation, Maastricht) bietet nun die Möglichkeit, den individuellen Kortex zu entfalten und ihn entsprechend seiner intrinsischen

zweidimensionalen Makrostruktur als Flachkarte (flat map) zu visualisieren (Kriegeskorte & Goebel, 2001). Diese Darstellungsform hat den Vorteil, dass man auf einer Abbildung den gesamten Kortex einer Hemisphäre sehen kann, aber auch den Nachteil, dass es Übung bedarf, sich auf dieser Karte zu orientieren.

Ein Kompromiss stellt meines Erachtens die Darstellung von Aktivierungsmustern auf dem „aufgeblasenen“ entfalteten Kortex dar. Für die Visualisierung von fMRT-Daten wird vom Montreal Neurological Institute auch ein individuelles Gehirn bereitgestellt, das exakt auf das MNI-Hirn normalisiert wurde. Für die Visualisierung in den folgenden Untersuchungen wurden die Kortizes des individuellen MNI-Hirns segmentiert, rekonstruiert, geglättet, entfaltet und kartographiert (Abbildung 3.7). Auf die entfalteten Kortizes wurden dann die Aktivierungskarten der Gruppenanalysen projiziert. Zu beachten ist dabei, dass die Darstellungen nicht überinterpretiert werden dürfen. Es handelt sich dabei um „verwaschene“, in der räumlichen Komplexität reduzierte Gruppendaten, die auf eine detailliert wirkende Kortexoberfläche einer unbeteiligten Person projiziert wurden.



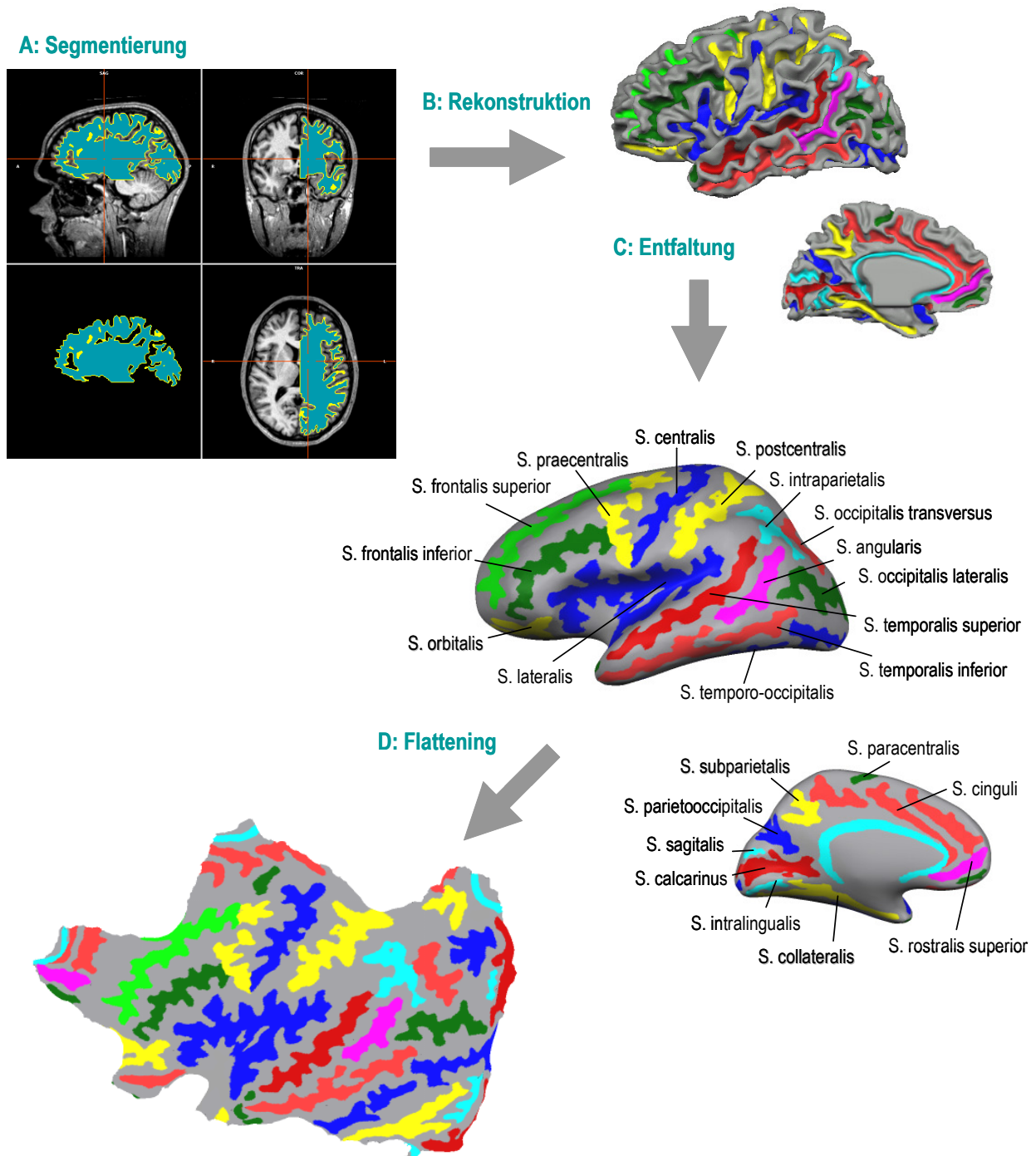


Abbildung 3.7. Kortexrekonstruktion und Entfaltung. A: Segmentierung der weißen Substanz des MNI-Standard-Hirns als Grundlage für die Oberflächenrekonstruktion des Kortex. B: 3D-Rekonstruktion des Kortex der linken Hemisphäre des MNI-Standardhirns. C: Entfaltete Repräsentation desselben Kortex. D: Flachkarte desselben Kortex. Die konkaven Anteile des Kortex (Sulci) sind in den drei Darstellungsformen analog koloriert. S. = Sulcus.



## **4 Untersuchung der Phänomenologie mentaler Uhrzeitrepräsentationen bei Patienten mit amnestischer MCI und Alzheimer-Demenz**

### **4.1 Theorie**

Der Uhren-Zeichnen-Test (UZT) ist ein bewährtes und einfaches neuropsychologisches Screening-Verfahren für die Einschätzung von kognitiven Beeinträchtigungen bei psychiatrischen und neurologischen Krankheiten. Es wurde gezeigt, dass man mit diesem Test zuverlässig Patienten mit Alzheimer-Demenz (AD) von gesunden älteren Personen unterscheiden kann (Berger et al., 2008; Pinto & Peters, 2009; Shulman, 2000). Für Patienten mit Mild Cognitive Impairment (MCI) liegen unterschiedliche Erfahrungswerte vor: Während Yamamoto et al. (2004) zum Ergebnis kamen, dass der UZT ein zuverlässiges Verfahren für die Identifikation von Patienten mit MCI ist, fanden andere Arbeitsgruppen eine geringe Sensitivität (H. Lee, Swanwick, Coen & Lawlor, 1996; Powlishta et al., 2002).

Ursprünglich ist der UZT eingesetzt worden, um Beeinträchtigungen von visuo-konstruktiven Fähigkeiten zu erfassen (Kleist, 1912; Mendez et al., 1992; Sunderland et al., 1989). Inzwischen gilt aber als gesichert, dass die Leistung beim UZT von einer Vielzahl an kognitiven Domänen abhängig ist, darunter Exekutivfunktionen (Juby et al., 2002; Libon et al., 1993; Royall, 1996), sprachliche Fähigkeiten (Cahn-Weiner et al., 1999) und semantisches Gedächtnis (Rouleau, Salmon & Butters, 1996; Tuokko et al., 1992).

Es gibt eine Vielzahl an Durchführungsvarianten für den UZT (Manos, 1999; Mendez et al., 1992; Shulman & Gold, 1993; Sunderland et al., 1989). Meist wird der Patient gebeten, die Ziffern eines Zifferblatts in einem vorgegebenen Kreis anzuordnen und den Stunden- und Minutenzeiger entsprechend einer vorgegebenen Zeit einzuzeichnen (Shulman & Gold, 1993).

In Forschungsstudien wurden vereinzelt auch Aufgaben zum Uhreneinstellen und -ablesen verwendet (O'Rourke, Tuokko, Hayden & Lynn Beattie, 1997; Schmidtke & Olbrich, 2007; Tuokko et al., 1992), für den klinischen Alltag existiert aber noch kein etabliertes Verfahren. Für Patienten mit fortgeschrittener AD konnte eine Sensitivität von ungefähr 90 % für das Uhreneinstellen und -ablesen festgestellt werden (O'Rourke et al., 1997; Schmidtke & Olbrich, 2007).

Für den UZT sind verschiedene quantitative und qualitative Bewertungssysteme für die Beurteilung der Testleistung vorgeschlagen worden. Die meisten Systeme fokussieren auf

die Darstellung des Zifferblatts. Bewertet werden Vorhandensein, Abfolge und räumliche Anordnung der Ziffern, sowie die Existenz und Stellung der Uhrzeiger (Rouleau et al., 1996; Shulman & Gold, 1993; Thalmann et al., 2002). In einigen Studien wurden insbesondere die graphomotorischen und visuell-räumlichen Aspekte der Zeichnungen analysiert, so beispielsweise die Größe der gezeichneten Uhren oder die exakte Anordnung der Ziffern (Kitabayashi et al., 2001; Tuokko et al., 1992). Qualitative Fehleranalysen ließen auf konzeptuelle Defizite, Planungsdefizite sowie Perseverationen und Substitutionen von Ziffern schließen. Neuere Studien verweisen auf die Bedeutung der korrekten Zeitdarstellung (Berger et al., 2008). Bereits Freedman et al. (1994) verwies auf eine größere Schwierigkeit bei der Orientierung des Minutenzeigers im Vergleich zum Stundenzeiger sowohl bei Patienten mit AD als auch bei Patienten mit Parkinson-Demenz. Eine systematische detaillierte Analyse der Fehler beim Anordnen der Uhrenzeiger war bislang allerdings kaum erfolgt. Gerade auch das Uhreneinstellen und -ablesen wurde bislang nur mittels der Registrierung von richtigen und falschen Lösungen ausgewertet (O'Rourke et al., 1997; Schmidtke & Olbrich, 2007; Tuokko et al., 1992).

In der folgenden Studie wurden ältere Probanden sowie Patienten mit MCI und beginnender und fortgeschrittener AD mit einer Testbatterie untersucht, die aus einem UZT, einem Uhren-Einstellen-Test (UET) und einem Uhren-Ablesen-Test (UAT) bestand. Für eine detaillierte Analyse der Phänomenologie der von den Versuchspersonen produzierten Lösungen erfolgte sowohl eine quantitative Registrierung der Uhrzeigerfehler als auch eine qualitative Fehleranalyse beim UZT und UET.

## **4.2 Methodik**

### *4.2.1 Versuchspersonen*

An der Untersuchung haben 58 Probanden (36 Frauen, 22 Männer) mit einem mittleren Alter von  $74.1 \pm 8.0$  Jahren (Streuungsbreite: 61-92 Jahre) teilgenommen, die in vier Gruppen unterteilt waren: Kontrollgruppe (KG) von psychiatrisch und neurologisch unauffällige Probanden, Patienten mit MCI, Patienten mit beginnender Alzheimer-Demenz (BAD) und Patienten mit fortgeschrittener Alzheimer-Demenz (FAD) (Tabelle 4.1). Die Patienten wurden an der Memory-Clinik der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Tübingen rekrutiert. Die Studie wurde vom lokalen Ethikausschuss genehmigt. Die Versuchspersonen gaben zur Teilnahme eine schriftlich informierte Einverständniserklärung.

Tabelle 4.1

Demographische Daten und MMST-Werte der Untersuchungsteilnehmer

Gruppe	Anzahl (F/M)	Alter	Ausbildung in Jahren	MMST
KG	14 (10/4)	72.6 (8.7)	12.5 (4.0)	29.4 (0.7)
MCI	15 (5/10)	72.7 (6.9)	13.1 (3.0)	28.0 (1.1)
BAD	16 (12/4)	76.9 (6.6)	11.2 (3.2)	23.9 (1.4)
FAD	13 (9/4)	73.7 (9.7)	10.5 (3.5)	18.6 (3.9)

*Anmerkungen:* Angegeben sind Mittelwerte und Standardabweichungen in Klammern. KG = Kontrollgruppe; MCI = Mild Cognitive Impairment; BAD = beginnende Alzheimer-Demenz; FAD = fortgeschrittene Alzheimer-Demenz; F = Frauen; M = Männer; MMST = Mini-Mental-Status-Test.

Die KG bestand aus Verwandten oder Bekannten von den Patienten, die keine neurologischen oder psychiatrischen Krankheiten aufwiesen und keine Zeichen von kognitiven Störungen zeigten.

Die AD- und MCI-Patienten unterzogen sich einer körperlichen, neurologischen und psychiatrischen Untersuchung. Es wurde eine Elektroenzephalographie und eine kraniale Computer-Tomographie oder Magnet-Resonanz-Tomographie des Gehirns erstellt. Die routinemäßige Laboruntersuchung umfasste die differentialdiagnostische Abklärung endokriner Störungen sowie eine Analyse der Syphilis-Serology und des Vitamin-B<sub>12</sub>- und Folsäurespiegels. Die neuropsychologische Standarddiagnostik bestand im Kern aus der international anerkannten und in Gedächtnissprechstunden der Memory-Cliniken häufig eingesetzten Neuropsychologischen Testbatterie des *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease* (CERAD-NP; Morris et al., 1989), die den Mini-Mental-Status-Test (MMST; Folstein et al., 1975), das weltweit am weitesten verbreitete Screening-Verfahren zur Demenzabklärung, beinhaltet.

Die Diagnose der amnestischen MCI erfolgte gemäß den Mayo-Kriterien (Petersen et al., 1999). Die amnestischen MCI-Patienten hatten entsprechend dieser Kriterien subjektive und objektivierbare Gedächtnisdefizite, in einigen Fällen waren auch andere kognitive Einschränkungen feststellbar. Entsprechend den Mayo-Kriterien waren die Aktivitäten des alltäglichen Lebens aber nicht durch die mnestischen und kognitiven Störungen beeinträchtigt.

Die Diagnosestellung der AD erfolgte entsprechend den Kriterien für die Demenz vom Alzheimer Typ (294.1) gemäß der vierten Ausgabe des Diagnostischen und Statistischen Handbuchs Psychischer Störungen der (American Psychiatric Association, 1994) und den Kriterien für Demenz bei Alzheimer Krankheit (F00) gemäß der ICD-10-Klassifizierung von psychischen Störungen der Weltgesundheitsordnung (1992) sowie den NINCDS-ADRDA-Kriterien für „wahrscheinliche AD“ des *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke* und der *Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (McKhann et al., 1984; siehe Anhang B).

Auf Basis des klinischen Interviews und der neuropsychologischen Testergebnisse wurden die Patienten hinsichtlich des Schweregrads in zwei Gruppen geteilt. Die Schweregradeinschätzung erfolgte auf der Global Deterioration Scale (GDS; Reisberg et al., 1988; siehe Anhang A). Diese Skala ist siebenstufig und reicht von 1 für „keine Leistungseinbußen“ bis 7 für „sehr schwere kognitive Leistungseinbußen“. Die AD-Patienten dieser Untersuchung hatten einen GDS-Wert von 4 („mäßige kognitive Leistungseinbußen“) oder 5 („mittelschwere kognitive Leistungseinbußen“). Die Patienten mit einem GDS-Wert von 4 wurden der BAD-Gruppe zugewiesen, die Patienten mit einem GDS-Wert von 5 wurden der FAD-Gruppe zugeteilt.

Die Versuchsteilnehmer hatten eine normale oder korrigierte Sehschärfe und eine hinreichende Hörfähigkeit. Keiner der Teilnehmer hatte ein körperliches Gebrechen, das die Bearbeitung der Untersuchungsaufgaben einschränkte.

Die demographischen Daten und die mittleren MMST-Werte der vier Gruppen sind in Tabelle 4.1 gezeigt. Einfaktorielle Varianzanalysen des Alters ( $F[3, 54] = 0.97, p = .412$ ) und der Ausbildung ( $F[3, 54] = 1.67, p = .184$ ) zeigten keine signifikanten Gruppenunterschiede. Die vier Gruppen unterschieden sich auch nicht in der Geschlechtsverteilung ( $\chi^2 [3] = 7.20, p = .066$ ). Erwartungsgemäß war die einfaktorielle Varianzanalyse signifikant für die MMST-Werte ( $F[3, 54] = 71.33, p < .001$ ).

#### *4.2.2 Durchführung der Uhrentests*

Die Versuchsteilnehmer hatten die Untertests der Uhr-Testbatterie in der folgenden Reihenfolge zu bearbeiten: UZT, UET und UAT.

#### **Der Uhren-Zeichnen-Test**

Die Durchführung des UZT erfolgte entsprechend den Vorgaben von Shulman und Gold (1993). Dabei wurde den Teilnehmern ein DIN-A 4 Blatt mit einem vorgezeichnetem

Kreis vorgelegt und folgende Anweisung gegeben: „Dies soll eine Uhr sein. Ich möchte Sie bitten, in diese Uhr die fehlenden Ziffern zu schreiben. Zeichnen Sie danach die Uhrzeit 10 nach 11 ein“.

### **Der Uhren-Einstellen-Test**

Für den UET wurde eine authentische Uhr bereitgestellt, mit einem Zifferblatt von 20 cm Durchmesser und zwei hinsichtlich Länge und Farbe unterschiedlichen Zeigern (grüner, langer Minutenzeiger; roter, kurzer Stundenzeiger). Die Ziffern waren gut lesbar in der korrekten Anordnung aufgedruckt. Markierungen zwischen den Zahlen zeigten die Minuten an.

Die Versuchspersonen wurden gebeten, zehn unterschiedliche Uhrzeiten einzustellen, die mündlich im 24-Stunden-Notationssystem präsentiert wurden: (1) zehn Minuten nach zwölf, (2) fünf Uhr zwanzig, (3) fünf Minuten vor elf, (4) acht Uhr vierzig, (5) zwanzig Minuten nach vierzehn Uhr, (6) achtzehn Uhr zehn, (7) zehn Minuten vor zwanzig Uhr, (8) fünf Uhr zehn, (9) zehn Minuten nach fünf, (10) sechzehn Uhr dreißig (siehe auch Anhang C).

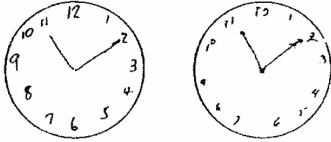
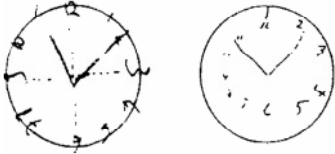
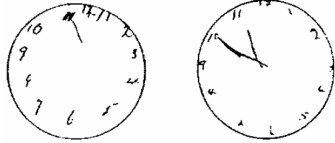
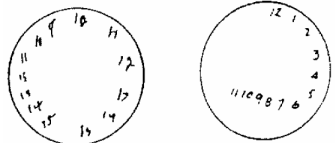
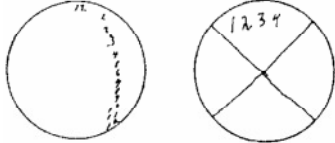
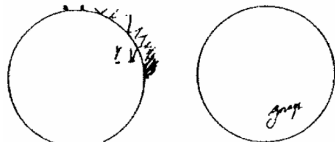
Vor jedem Item wurde der Minutenzeiger auf die Ziffer 12 und der Stundenzeiger auf die Ziffer 6 gesetzt.

### **Der Uhren-Ablesen-Test**

Für den UAT wurde die gleiche Uhr verwendet wie beim UET. Es wurden nacheinander vom Untersuchungsleiter 10 Zeiten eingestellt und die Versuchspersonen jeweils darum gebeten, sie abzulesen. Um Lerneffekte zu vermeiden, unterschieden sich die Uhrzeiten von denen des Uhren-Einstellen-Tests: (1) neun Uhr fünfzehn, (2) sechs Uhr vierzig, (3) sieben Uhr fünfundvierzig, (4) vier Uhr fünfundzwanzig, (5) zwölf Uhr, (6) zehn Uhr fünfunddreißig, (7) zwei Uhr dreißig, (8) elf Uhr fünfzig, (9) sechs Uhr dreißig, (10) ein Uhr fünf (siehe auch Anhang D).

Tabelle 4.2

Bewertungsschema für den Uhren-Zeichnen-Test nach Shulman & Gold (1993)

Score	Beschreibung	Beispiele
1	<p>„Perfekt“</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ziffern 1-12 richtig eingezeichnet</li> <li>Zwei Zeiger, die die richtige Uhrzeit (11:10 Uhr) anzeigen</li> </ul>	
2	<p>Leichte visuell räumliche Fehler</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Abstände zwischen den Ziffern nicht gleichmäßig</li> <li>Ziffern außerhalb des Kreises</li> <li>Blatt wird gedreht, so dass die Ziffern auf dem Kopf stehen</li> <li>Patient verwendet Linien („Speichern zur Orientierung“)</li> </ul>	
3	<p>Fehlerhafte Uhrzeit bei erhaltener visuell-räumlicher Darstellung der Uhr</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nur ein Zeiger</li> <li>„10 nach 11“ (o.ä.) als Text hingeschrieben</li> <li>Keine Uhrzeit eingezeichnet</li> </ul>	
4	<p>Mittelgradige visuell-räumliche Desorganisation, so dass ein korrektes Einzeichnen der Uhrzeit unmöglich wird</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Unregelmäßige Zwischenräume</li> <li>Ziffern vergessen</li> <li>Perserveration: wiederholt den Kreis, Ziffern jenseits der 12</li> <li>Rechts-links-Umkehr (Ziffern gegen den Uhrzeigersinn)</li> <li>Dysgraphie – keine lesbare Darstellung der Ziffern</li> </ul>	
5	<p>Schwergradige visuell-räumliche Desorganisation</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wie unter (4) beschrieben, aber stärker ausgeprägt</li> </ul>	
6	<p>Keinerlei Darstellung einer Uhr</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>kein wie auch immer gearteter Versuch, eine Uhr zu zeichnen</li> <li>keine entfernte Ähnlichkeit mit einer Uhr</li> <li>Patient schreibt Worte oder Namen</li> </ul>	



### *4.2.3 Auswertung der Uhrentests*

#### **Uhren-Zeichnen-Test**

##### *Quantitative Bewertung*

Das Ergebnis wurde entsprechend dem Bewertungsschema von Shulman und Gold (1993) bewertet mit einem Wert von 1 für „perfekt“ bis 6 für „keinerlei Darstellung einer Uhr“ (Tabelle 4.2).

Zusätzlich zum Shulman-Bewertungssystem wurde ein Auswertungsverfahren für die Darstellung der Uhrzeit angewendet: Bestimmung der Anzahl gezeichneten Zeiger und Bewertung eines fehlenden oder inkorrekt eingezeichneten Zeigers mit einem Fehlerpunkt. Die Uhrenzeiger mussten eindeutig zu den entsprechenden Ziffern 11 (bzw. ein wenig rechts der 11) und 2 ausgerichtet sein. Nicht als Fehler wurde bewertet, wenn der Abstand der Stellung des Stundenzeigers zur Ziffer „11“ entsprechend der Minutenangabe „10“ vernachlässigt wurde.

##### *Qualitative Analyse des Zifferblatts*

Bei der qualitativen Analyse des Zifferblatts wurden die Vollständigkeit und Konfiguration der Ziffern im vorgezogenen Kreis bewertet. Als Fehler erfasst wurden ausgelassene, falsche und räumlich unpräzise lokalisierte Ziffern sowie Ziffern außerhalb des Zifferblatts und postmeridiane Ziffern. Abbildung 4.2B zeigt Beispiele von fehlerhaften Zifferblattdarstellungen in Zeichnungen der Patienten der FAD-Gruppe.

##### *Qualitative Fehleranalyse der Zeigerdarstellung*

Die qualitative Fehleranalyse der Zeigerdarstellung umfasste die Klassifikation fehlerhafter Stellungen des Stunden- und des Minutenzeigers. In Tabelle 4.3 sind die unterschiedlichen Fehlerkategorien für Zeigerdarstellungen aufgeführt. Abbildung 4.2A zeigt Beispiele der BAD-Patienten mit charakteristischen Fehlern bei der Orientierung der Zeiger.

#### **Uhren-Einstellen-Test**

##### *Quantitative Bewertung*

Jede richtig eingestellte Uhrzeit wurde mit einem Punkt bewertet, maximal konnten daher 10 Punkte erreicht werden. Analog zum UZT wurden Fehler beim Setzen der beiden Uhrzeiger separat mit Fehlerpunkten bewerten. Es konnten entsprechend maximal 10 Fehler-

punkte jeweils für den Stunden- und den Minutenzeiger vergeben werden. Wie beim UZT mussten die Uhrzeiger eindeutig zu den verlangten Ziffern ausgerichtet werden. Eine Vernachlässigung des Abstands vom Stundenzeiger zur korrekten Ziffer in Abhängigkeit der Minutenangabe wurde zwar bei der qualitativen Fehleranalyse erfasst, bei der quantitativen Bewertung aber nicht als falsch bewertet.

Tabelle 4.3

*Klassifikationssystem für die qualitative Fehleranalyse der Zeitrepräsentationen beim Uhren-Zeichnen- und Uhren-Einstellen-Test*

---

*Stundenzeiger*

- kein Abstand: der Stundenzeiger wird auf die korrekte Ziffer gesetzt, allerdings ohne Berücksichtigung des Abstands zur vollen Stunde bedingt durch das Voranschreiten des Minutenzeigers.\*
- falsche Ziffer: der Stundenzeiger ist auf eine falsche Ziffer gerichtet.
- Verwechslung: die beiden Zeiger wurden verwechselt.
- nicht gezeichnet: der Stundenzeiger fehlt.

*Minutenzeiger*

- Stimulus-gebundene Antwort: der Minutenzeiger zeigt auf die „10“ anstelle auf die „2“.
  - gebunden an den Stundenzeiger: der Minutenzeiger ist leicht zum Stundenzeiger versetzt orientiert und zeigt den bereits vergangen Anteil der nächsten Stunde an.
  - abhängig vom Stundenzeiger: die Minuten werden vom Stundenzeiger an gezählt und der Minutenzeiger entsprechend ausgerichtet.
  - Verwechslung: die beiden Zeiger wurden verwechselt.
  - falsche Ziffer: der Stundenzeiger ist auf eine falsche Ziffer gerichtet.
  - andere Fehler: Beispiel: die Minutenangabe wird neben den Stundenzeiger geschrieben.
  - nicht gezeichnet: der Minutenzeiger fehlt.
- 

*Anmerkung:* \*klinisch nicht relevant.

### *Qualitative Fehleranalyse der Zeigereinstellung*

Die qualitative Fehleranalyse der Zeigereinstellungen erfasste charakteristische Fehler beim Einstellen des Stunden- und Minutenzeigers. In Tabelle 4.3 werden die unterschiedlichen Fehlerkategorien für die Zeigereinstellungen beim UET aufgeführt.

### **Uhren-Ablesen-Test**

#### *Quantitative Analyse*

Die Leistung der Versuchsperson wurde entsprechend dem Auswertungssystem für den UET mit Punkten bewertet. Jede korrekt abgelesene Uhrzeit erbrachte einen Punkt, maximal konnten 10 Punkte erreicht werden. Zusätzlich wurden Ablesefehler getrennt für die beiden Zeiger erfasst. Maximal konnten für den Minutenzeiger und Stundenzeiger jeweils 10 Fehlerpunkte erreicht werden.

#### *4.2.4 Datenanalyse*

Für die statistische Datenanalyse wurde das Softwarepaket SPSS-15 für Windows benutzt. Gruppenunterschiede hinsichtlich Alter, Ausbildung und MMST-Werte wurden mit einer einfaktoriellen Varianzanalysen (ANOVA) getestet. Unterschiede in der Geschlechtsverteilung in den Gruppen wurde mit einem Chi-Quadrat-Test getestet.

Da die Testwerte beim UZT, UET und UAT nicht normal verteilt und die Varianzen zwischen den Gruppen inhomogen waren, wurde für die statistische Überprüfung von Gruppenunterschieden der nicht-parametrische Kruskal-Wallis-Test anstelle einer konventionellen Varianzanalyse verwendet. Aus demselben Grund konnten mehrfaktorielle Varianzanalysen mit Gruppe (KG, MCI, BAD, FAD) als Between-Faktor und Uhrenzeiger (Stunden- vs. Minutenzeiger) als Within-Faktor nicht durchgeführt werden. Post-Hoc-Gruppenvergleiche wurden über den Student-Newman-Keuls-Test vorgenommen.

Unterschiede in der Fehleranzahl für den Stunden- und Minutenzeiger beim UET und UAT wurden für die einzelnen Gruppen separat mit dem Wilcoxon-Test geprüft. Für die kategorischen Daten beim UZT wurden Chi-Quadrat-Tests verwendet: für die Analyse von Gruppenunterschieden in den Fehlern beim Stunden- und Minutenzeiger und separat für jede Gruppe für die Überprüfung von Unterschieden zwischen der Leistung bei der Platzierung des Stunden- und Minutenzeigers. Für kleine Stichproben wurde anstelle des Chi-Quadrat-Tests der Fisher's Exakt Test verwendet.

Als Gütekriterien für das Uhrenzeiger-Bewertungssystem für den UZT wurden Sensitivität und Spezifität für die Identifikation von AD-Patienten berechnet und mit den Werten für das Bewertungssystem von Shulman und Gold (1993) verglichen.

## **4.3 Ergebnisse**

### *4.3.1 Gesamtleistung*

Die Gruppenanalysen zeigten für jeden der drei Untertests der Uhren-Testbatterie hoch signifikante Unterschiede ( $p < .001$ ; Tabelle 4.4). Für keinen der drei Subtests konnte ein Unterschied zwischen der KG und den MCI-Patienten festgestellt werden. Im UZT und UET war die Leistung der BAD-Patienten signifikant schlechter als die der MCI-Patienten und der KG. Beim UAT konnte dagegen keine signifikanten Unterschiede zwischen der KG, der MCI-Gruppe und der BAD-Gruppe festgestellt werden. Die Patienten mit FAD unterschieden sich in allen Untertests signifikant von den anderen drei Gruppen.

### *4.3.2 Quantitative Fehleranalyse*

#### **Uhren-Zeichnen-Test**

Die Fehlerwahrscheinlichkeiten für die Darstellung des Stunden- und Minutenzeigers für die KG und die drei Patienten-Gruppen sind in Tabelle 4.4 und Abbildung 4.1A dargestellt. Sowohl für den Stundenzeiger als auch für den Minutenzeiger konnten Chi-Quadrat-Tests signifikante Unterschiede zwischen den vier Gruppen aufzeigen. Während bezogen auf den Stundenzeiger sich nur die FAD-Gruppe von der KG signifikant unterschied, zeigte sowohl die FAD- als auch die BAD-Gruppe in der Minutenzeigerstellung signifikant schlechtere Leistungen als die KG. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen der KG und der MCI-Gruppe festgestellt werden.

Vergleicht man die Schwierigkeit, mit der in den Gruppen jeweils Stunden- und Minutenzeiger dargestellt wurden, so konnten in der KG und MCI-Gruppe kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Dagegen hatten BAD-Patienten signifikant häufiger Schwierigkeiten, den Minutenzeiger korrekt darzustellen als den Stundenzeiger ( $\chi^2 = 8.29$ ;  $df = 1$ ;  $p < .01$ ). In der FAD-Gruppe gab es keine Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit der fehlerhaften Darstellung beider Zeiger ( $\chi^2 = 0.99$ ;  $df = 1$ ;  $p = .320$ ).

Ein Vergleich der Sensitivität und Spezifität des neu eingeführten Bewertungssystems für die Zeigerdarstellung mit dem Bewertungssystem von Shulman und Gold (1993) für die

Identifikation von AD-Patienten ergab keine Unterschiede. Patienten, die den Minutenzeiger falsch eingezeichnet hatten, hatten einen Shulman-Wert  $\geq 3$ , während alle Patienten mit korrekter Stellung des Minutenzeigers einen Shulman-Wert von 1 oder 2 hatten. Die Sensitivität beider Bewertungssysteme betrug 79.3 % für die AD-Patienten, die Spezifität lag bei 100 %.

Tabelle 4.4

*Gruppenunterschiede hinsichtlich der Leistung beim Uhren-Zeichnen, Uhren-Einstellen und Uhren-Ablesen*

<i>Gruppe</i>	<i>KG</i>	<i>MCI</i>	<i>BAD</i>	<i>FAD</i>	$\chi^2_{[3]}$	<i>p</i>
<i>Uhren-Zeichnen-Test</i>						
Shulman-Wert	1.0 (0.0)	1.0 (0.0)	2.4 (1.0)*	3.9 (1.3)*	40.7	< .001
Anzahl Zeiger	2.0 (0.0)	2.0 (0.0)	1.8 (0.7)	0.7 (0.9)*	31.6	< .001
Fehler Minutenzeiger <sup>1</sup>	0.0	0.0	0.68*	0.92*	39.8	< .001
Fehler Stundenzeiger <sup>1</sup>	0.0	0.0	0.13	0.69*	28.6	< .001
<i>Uhren-Einstellen-Test</i>						
Korrekte Zeiten <sup>2</sup>	10.0 (0.0)	9.8 (0.4)	7.7 (2.7)*	2.5 (3.5)*	40.0	< .001
Fehler Minutenzeiger <sup>2</sup>	0.0 (0.0)	0.2 (0.4)	2.3 (3.0)*	7.2 (3.8)*	35.9	< .001
Fehler Stundenzeiger <sup>2</sup>	0.0 (0.0)	0.1 (0.3)	0.8 (0.9)	4.5 (4.1)*	41.4	< .001
<i>Uhren-Ablesen-Test</i>						
Korrekte Zeiten <sup>2</sup>	10.0 (0.0)	9.9 (0.3)	8.7 (2.9)	4.3 (3.6)*	35.5	< .001
Fehler Minutenzeiger <sup>2</sup>	0.0 (0.0)	0.1 (0.3)	1.4 (2.2)	5.4 (3.5)*	35.3	< .001
Fehler Stundenzeiger <sup>2</sup>	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.7 (1.7)	3.3 (3.0)*	28.6	< .001

*Anmerkungen:* Angegeben sind Mittelwerte und Standardabweichungen in Klammern für den Shulman-Wert und für die Leistungen beim Uhrenstellen und -ablesen sowie Fehlerwahrscheinlichkeiten für das Uhrenzeichnen. KG = Kontrollgruppe; MCI = Patienten mit Mild Cognitive Impairment; BAD = Patienten mit beginnender Alzheimer-Demenz; FAD, Patienten mit fortgeschrittener Alzheimer Demenz; \*signifikanter Unterschied zur KG, <sup>1</sup>Maximum = 1; <sup>2</sup>Maximum = 10.

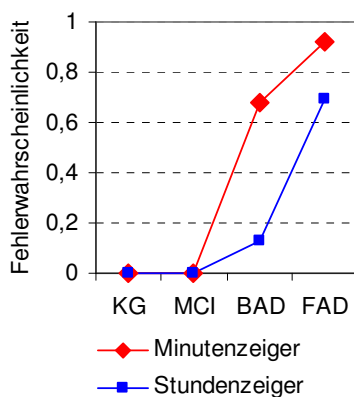
### Uhr-Einstellen-Test

Die Mittelwerte und Standard-Abweichungen für die KG und die drei Patienten-Gruppen für den UET sowie die Ergebnisse der Inferenzstatistik (Kruskal-Wallis-Tests) sind in Tabelle 4.4 aufgeführt (siehe auch Abbildung 4.1B). Analysen mit dem Student-Newman-Keuls-Test zeigten, dass es keine signifikanten Unterschiede zwischen der KG und MCI-Gruppe gab. Beide AD-Gruppen machten signifikant häufiger Fehler beim Einstellen des Minutenzeigers als die KG. Hinsichtlich des Stundenzeigers unterschied sich nur die FAD von der KG. In beiden AD-Gruppen zeigte der Wilcoxon-Rangsummen-Test, dass der Minutenzeiger signifikant häufiger falsch gesetzt wurde als der Stundenzeiger ( $z = 2.323, p < .05$  für BAD;  $z = 2.316, p < .05$  für FAD).

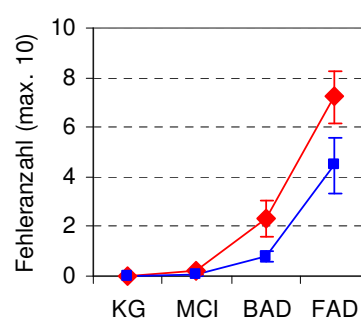
### Uhren-Ablesen-Test

Die Mittelwerte und Standardabweichungen der Leistungen im UAA sowie die Ergebnisse der Kruskal-Wallis-Tests für die Testung der Gruppenunterschiede sind für die vier Probandengruppen in Tabelle 4.4 aufgeführt (siehe auch Abbildung 4.1C). Student-Newman-Keuls-Tests zeigten, dass nur die FAD-Patienten signifikant mehr Fehler beim Ablesen beider Zeiger machten als die KG. Analog zum Uhrenzeichnen und -einstellen, wurde in den AD-Gruppen der Minutenzeiger häufiger falsch abgelesen als der Stundenzeiger ( $z = 2.041, p < .05$  für BAD;  $z = 2.848, p < .05$  für FAD).

A: Uhren-Zeichnen-Test



B: Uhren-Einstellen-Test



C: Uhren-Ablesen-Test

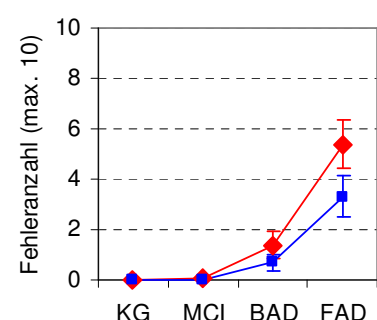
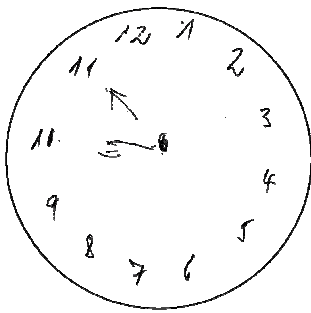
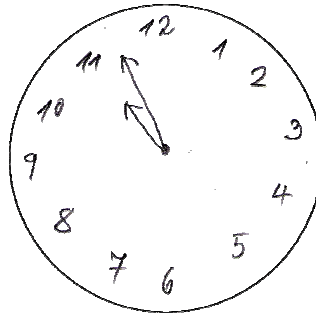


Abbildung 4.1. Fehlerwahrscheinlichkeit bzw. mittlere Fehleranzahl für die Orientierung des Stunden- und Minutenzeigers beim Uhrenzeichnen, -einstellen und -ablesen. Fehlerbalken zeigen die Standardfehler der Mittelwerte.

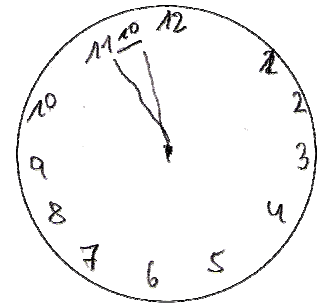
A



Minutenzeiger Stimulus gebunden

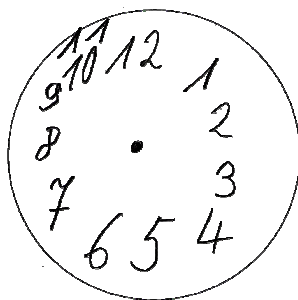


Minutenzeiger abhängig vom Stundenzeiger

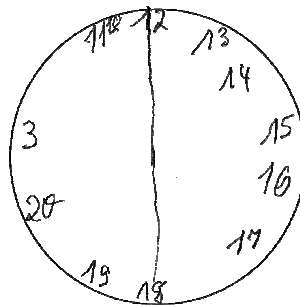


Minutenzeiger abhängig vom Stundenzeiger

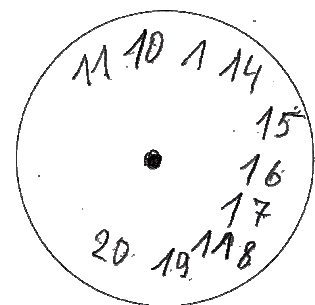
B



Zifferblatt räumlich ungeordnet



Zifferblatt räumlich ungeordnet  
fehlende Ziffern, postmeridiane Ziffern



Zifferblatt räumlich ungeordnet  
und fehlende Ziffern

Abbildung 4.2. Charakteristische Fehler in Zeichnungen von Patienten mit beginnender Alzheimer-Demenz (A) und fortgeschrittener Alzheimer-Demenz (B).

### 4.3.3 Qualitative Fehleranalyse

#### Uhren-Zeichnen-Test

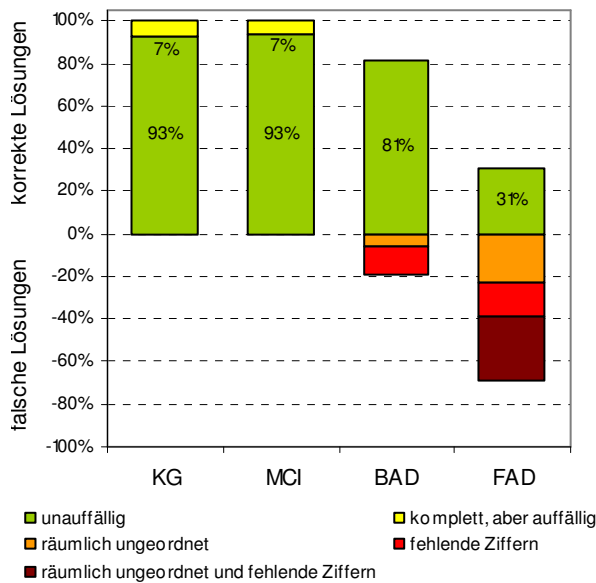
Abbildung 4.2 zeigt Beispiele charakteristischer Fehler der AD-Patienten beim Zeichnen einer Uhr.

#### Zifferblatt

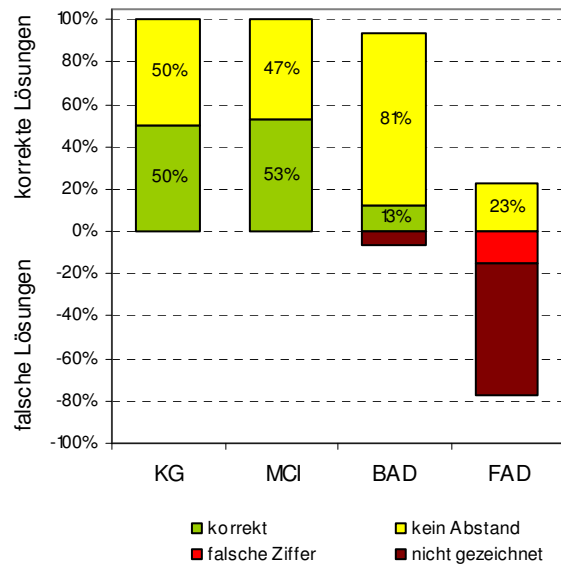
Jeder der MCI- und KG-Probanden und 13 der 16 BAD-Patienten (81 %) zeichneten ein Zifferblatt, das eine korrekte Zeitdarstellung erlaubte (Abbildung 4.3A). Einige Versuchspersonen zeigten für die Zeitdarstellung unbedeutende Auffälligkeiten wie Ziffern außerhalb des Kreises, zusätzliche Ziffern oder postmeridiane Ziffern. Ein BAD-Patient zeichnete die Ziffern in ungeordneter Weise, in den Zeichnungen zweier anderer BAD-Patienten fehlten Ziffern.

In der FAD-Gruppe konnten nur vier der 13 Patienten (31 %) die Ziffern korrekt und vollständig in das Zifferblatt eintragen. Drei der FAD-Patienten (23 %) platzierten Ziffern räumlich falsch, in den Zeichnungen von 2 Patienten (15 %) fehlten Ziffern und in den Zeichnungen der übrigen vier auffälligen Patienten (31 %) wurden beide Fehlerarten gefunden.

A: Zifferblatt



B: Stundenzeiger



C: Minutenzeiger

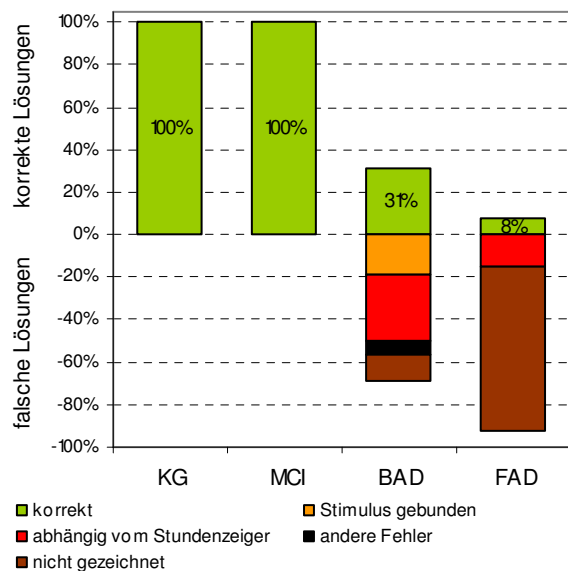


Abbildung 4.3. Qualitative Fehleranalyse Ergebnisse beim Uhren-Zeichnen-Test der Kontrollgruppe (KG), Patienten mit MCI und beginnender (BAD) und fortgeschrittener Alzheimer Demenz (FAD).



## Uhrzeiger

Bezüglich des Stundenzeigers richteten 7 der 14 KG-Probanden (50 %), 7 der 15 MCI-Patienten (47 %) und 13 der 16 BAD-Patienten (81 %) den Zeiger direkt auf die Ziffer 11 und vernachlässigten den Abstand zur Stundenziffer aufgrund der Minutenangaben „10 nach“. Aufgrund der hohen Wahrscheinlichkeit des Abstandfehlers in der KG wurde dieser Fehler als klinisch irrelevant eingestuft. Damit waren alle KG-Probanden und MCI-Patienten sowie 15 der 16 BAD-Patienten (94 %) und 3 der 13 FAD-Patienten (23 %) klinisch unauffällig hinsichtlich des Stundenzeigers. Ein BAD-Patient (6 %) und acht FAD-Patienten (62 %) hatten den Stundenzeiger nicht gezeichnet. Zwei FAD-Patienten (15 %) richteten den Stundenzeiger auf eine falsche Ziffer (Abbildung 4.3B).

Während es der gesamten KG und allen MCI-Patienten gelang, den Minutenzeiger richtig ausrichten, gelang dies nur fünf der 16 BAD-Patienten (31 %). Drei BAD-Patienten (19 %) zeigten stimulus-gebundene Antworten, 5 Patienten (31 %) zeichneten den Minutenzeiger in Abhängigkeit des Stundenzeigers, zwei Patienten (13 %) zeichneten keinen Minutenzeiger und ein Patient (6 %) wählte eine andere nicht näher klassifizierbare Lösung. In der FAD-Gruppe hatte nur einer der 13 Patienten (8 %) den Minutenzeiger richtig eingezeichnet, zwei Patienten (15 %) bezogen den Minutenzeiger auf den Stundenzeiger und 10 FAD-Patienten (77 %) produzierten keinen Minutenzeiger (Abbildung 4.3C).



Abbildung 4.4. Charakteristische Fehler von Patienten mit Alzheimer-Demenz beim Uhren-einstellen.

## Uhren-Einstellen-Test

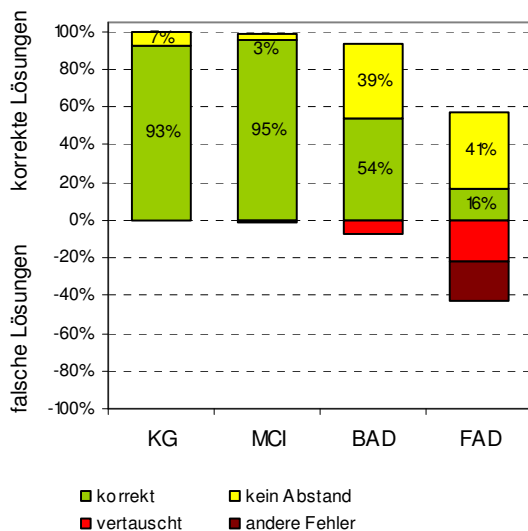
Abbildung 4.4 zeigt Beispiele charakteristischer Fehler der Patienten beim Einstellen der Uhrzeiger. In der KG waren 93 % der Lösungen beim Anordnen des Stundenzeigers

vollkommen richtig, in der MCI-Gruppe 95 %. Bei 7 % der Lösungen der KG und 3 % der Lösungen der MCI-Gruppe fehlte der Abstand zur Stundenziffer. Bei 2 % der Lösungen der MCI-Patienten waren der Minuten- und Stundenzeiger verwechselt worden.

Die BAD-Patienten vernachlässigten in 39 % der Lösungen den Abstand des Stundenzeigers zur Stundenziffer und verwechselten in 7 % der Fälle die beiden Zeiger. In der FAD-Gruppe gab es zu 43 % fehlerhafte Lösungen beim Einstellen des Stundenzeigers, in 22 % der Fälle eine Verwechslung der beiden Zeiger und in 21 % der Fälle unsystematische Fehler (Abbildung 4.5A).

Der Minutenzeiger wurde in der KG und MCI-Gruppe nur in wenigen Ausnahmen falsch gestellt. Die BAD-Patienten wählten in 76 % der Fälle eine richtige Lösung. In 8 % zeigte sich eine stimulusgebundene Antwort, in 5 % wurde der Minutenzeiger auf den Stundenzeiger bezogen gesetzt, in 8 % wurde der Minutenzeiger mit dem Stundenzeiger verwechselt und in 3 % wurde die Richtung des Minutenzeigers in Abhängigkeit des Stundenzeigers gewählt. In der FAD-Gruppe wurde der Minutenzeiger in 73 % aller Fälle falsch eingestellt. Es wurden häufig stimulus-gebundene Antworten (19 %), Verwechslungen mit dem Stundenzeiger (21 %) und andere unsystematische Lösungen (23 %) beobachtet (Abbildung 4.5B).

A: Stundenzeiger



B: Minutenzeiger

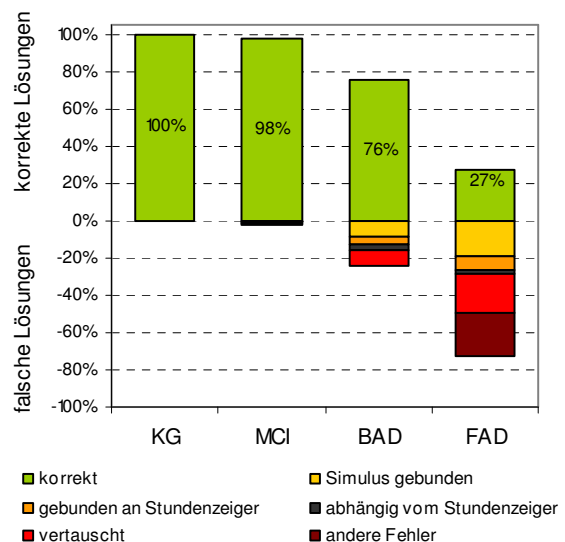


Abbildung 4.5. Qualitative Fehleranalyse der Ergebnisse beim Uhren-Einstellen-Test der Kontrollgruppe (KG), Patienten mit MCI und beginnender (BAD) und fortgeschrittener Alzheimer Demenz (FAD).

#### **4.4 Diskussion**

In der gegenwärtigen Untersuchung unterschieden sich die MCI-Patienten nicht von den KG-Probanden. Dagegen schnitten die FAD-Patienten in allen Uhren-Untertests schlechter ab. Die BAD-Patienten wurden beim UZT und UET auffällig. Dabei stellte sich heraus, dass die BAD-Patienten hauptsächlich Probleme hatten, den Minutenzeiger korrekt auszurichten. Im UZT gelang es den meisten Patienten mit BAD, ein vollständiges Zifferblatt zu zeichnen und zwei Zeiger darzustellen. Dennoch konnte anschließend nur eine Minderheit die Uhrzeit korrekt darstellen. Die BAD-Patienten unterschieden sich signifikant in der Fehlerhäufigkeit hinsichtlich des Minutenzeigers im Vergleich zur KG und den MCI-Patienten, aber nicht hinsichtlich des Stundenzeigers. Das gleiche Fehlermuster wurde für den UET gefunden: die BAD-Patienten hatten deutlich größere Schwierigkeiten, den Minutenzeiger zu stellen als den Stundenzeiger. Beim UAT unterschied sich die BAD-Gruppe von der KG und MCI-Gruppe weder hinsichtlich des Gesamtscores noch in den Fehlerwahrscheinlichkeiten für den Stunden- und Minutenzeiger.

Die unterschiedliche Leistung der BAD-Gruppe in den drei Untertests könnte auf eine unterschiedliche Auftretenshäufigkeit analoger Aufgaben im Alltag beruhen. Die meisten Menschen müssen im Leben selten eine Uhr zeichnen. Häufiger müssen sie schon eine Uhr neu einstellen. Dabei sind allerdings in aller Regel Stunden- und Minutenzeiger miteinander mechanisch gekoppelt. Das Uhrenablesen ist eine übliche Aktivität im Alltag, es ist eine hochautomatisierte Erkennungsleistung. Dies könnte der Grund, warum die meisten BAD-Patienten keine Schwierigkeiten hatten, den Minutenzeiger abzulesen und beispielsweise bei der Minutenangabe die „2“ als „10“ zu interpretieren, obgleich der ungewohnte Abruf der notwendigen Information beim Einstellen und noch deutlicher beim Zeichnen misslang.

Erwartungsgemäß zeigten die FAD-Patienten die größten Defizite. Wir fanden signifikant schlechtere Leistungen in jedem der drei Uhren-Tests im Vergleich zur Kontrollgruppe. Zwei Drittel der FAD-Patienten zeigten auch deutliche Defizite beim Zeichnen des Zifferblatts. Neben der räumlichen Deplatzierung von Ziffern, verursacht möglicherweise durch eine Verschlechterung der visuell-räumlichen Fähigkeiten oder einer Beeinträchtigung der Planung und Organisation der Handlung, wurden einzelne Ziffern auch ganz weggelassen oder durch falsche Ziffern ersetzt. Solche Fehler in der Reproduktion des Zifferblatts könnten auch auf einen mangelhaften Zugriff auf semantisches Wissen über das Aussehen einer Uhr zurückgeführt werden.

Die qualitative Fehleranalyse der Zeitdarstellung beim UZT zeigte, dass die Mehrheit der FAD-Patienten weder den Stunden- noch den Minutenzeiger eingezeichnet haben. Darüber hinaus zeigten FAD-Patienten auch eine signifikant schlechtere Leistung beim Einstellen der Zeiger und Ablesen der Uhren als die KG, MCI- und BAD-Patienten. Weder der UET noch der UAT erfordern visuokonstruktive Fähigkeiten in einem Maße, dass sie die Fehler erklären könnten. Beim UET wurden die Zeiger häufig unsystematisch gesetzt. Es wirkte, als hätten die Patienten keine mentale Repräsentation der Funktionsweise der Zeiger. Diese Befunde verweisen auf eine fortgeschrittene Degradation des semantischen Wissens über die Uhrzeiger in der FAD-Gruppe.

Es gibt zahlreiche Hinweise, dass neben dem episodischen Gedächtnis auch das semantische Gedächtnis bereits im frühen Stadium der Alzheimer-Krankheit beeinträchtigt ist (Adlam, Bozeat, Arnold, Watson & Hodges, 2006; Dudas, Clague, Thompson, Graham & Hodges, 2005; Estevez-Gonzalez et al., 2004; Murphy, Rich & Troyer, 2006; Vogel, Gade, Stokholm & Waldemar, 2005). Dabei werden sowohl der erschwerte Zugriff als auch das bereits degradierte Wissen als Ursachen diskutiert (Grinstead & Rusted, 2001; Hodges, Salmon & Butters, 1992; Passafiume, Di Giacomo & Carolei, 2006). Die mangelnde Verfügbarkeit von semantischem Wissen kann zwar nicht alle Fehler in der FAD-Gruppe erklären, wohl aber die allermeisten Schwierigkeiten der BAD-Patienten. Die falsche Ausrichtung des Minutenzeigers könnte ein erstes Zeichen für den beeinträchtigten Zugriff auf das semantische Wissen über das Konzept „Uhr“ sein. Die richtige Stellung des Minutenzeigers verlangt eine Umwandlung der Phrase „10 nach“ in die Zahl „2“, die nicht intuitiv ausgeführt werden kann. Vielmehr ist ein aktiver Zugriff auf das semantisch-konzeptuelle Wissen über die Funktionalität einer Uhr nötig.

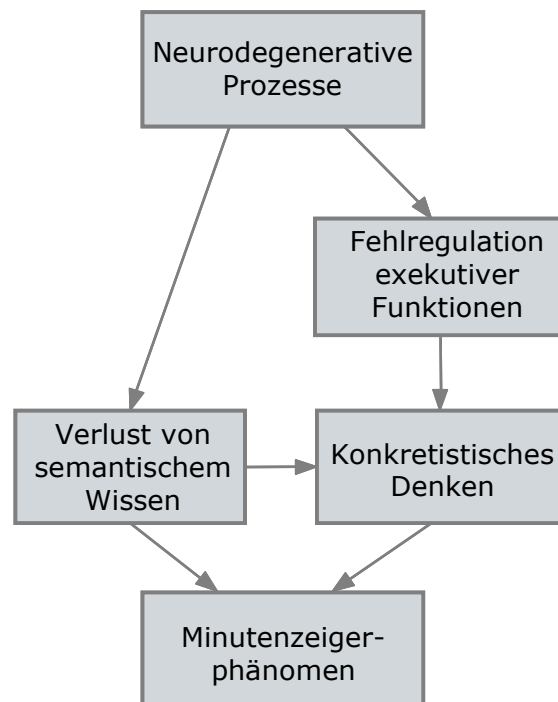
Daher kann angenommen werden, dass bei AD-Patienten Defizite in Uhren-Tests insbesondere im frühen Stadium der Demenz hauptsächlich auf eine Beeinträchtigung des semantischen Gedächtnisses über das Aussehen und Funktionalität einer Uhr beruht (Cacho et al., 2005; Kitabayashi et al., 2001). Zu Beginn fluktuiert der aktive Zugang auf das Wissen über die Uhr, während es später zu einer Degradation des Wissens kommt. Zusätzliche Defizite in anderen kognitiven Teilleistungen, z. B. den visuell-räumlichen Fähigkeiten und exekutiven Funktionen tragen dann zur schlechten Leistung bei.

Die detaillierte qualitative Analyse der Fehler zeigte gleichzeitig, dass die Mehrheit der BAD-Patienten das Zifferblatt korrekt zeichneten, auch den Stundenzeiger richtig orientierten und dann versuchten, eine Lösung für das „Minutenzeigerproblem“ zu finden. Oft zeigten die Patienten stimulus-gebundenes Antwortverhalten, indem sie den Minutenzeiger

auf die „10“ richteten anstelle auf die „2“ oder an dem Stundenzeiger hafteten und diesen als Ausgangspunkt für die Orientierung des Minutenzeigers wählten.

Studien zur Interpretation von Sprichwörtern zeigten, dass AD-Patienten häufig Schwierigkeiten haben, zu abstrahieren und eine Lösung im übertragenen Sinne zu finden. Sie deuten Sprichwörter oft in konkretistischer Weise (Kempler, Van Lancker & Read, 1988; Moretti, Torre, Antonello & Cazzato, 2000).

Ähnlich kann angenommen werden, dass AD-Patienten ihre Aufmerksamkeit nicht von der wörtlichen Bedeutung des Reizes „10“ oder dem „Stundenzeiger“ lösen und erfolgreich die Zeit „10 Minuten nach“ zur Zahl „2“ transformieren können, insbesondere wenn der Zugriff auf das semantische Gedächtnis reduziert ist (Abbildung 4.6). Der Einfluss des Verlusts von semantischem Wissen einerseits und der Tendenz zu stimulus-gebundenen Antworten andererseits auf die Handhabung einer Uhr und insbesondere des Minutenzeigerphänomens wurde Gegenstand von weiteren Untersuchungen im Rahmen der Doktorarbeit von Frau Dipl.-Psych. Monika Milian.



*Abbildung 4.6.* Erklärungsmodell für das Minutenzeigerphänomen bei beginnender Alzheimer-Demenz. Erschwerter Zugriff auf semantisches Wissen über die Funktionsweise einer Uhr und die Tendenz zu konkretistischen, stimulus-gebundenen Antworten könnten das Minutenzeigerphänomen bewirken.

In der gegenwärtigen Untersuchung war die Beobachtung der fehlerhaften Darstellung bzw. Einstellung des Minutenzeigers im UZT für die Identifikation von AD-Patienten so sensitiv und spezifisch wie das Bewertungssystem von Shulman et al. (79.3 %, 100.0 %). Der Übergang von einem unauffälligen Shulman-Wert „2“ zu einem auffälligen Wert „3“ basierte zumeist auf der falschen Stellung des Minutenzeigers.

Wir fanden keine Unterschiede in der Testleistung zwischen den MCI-Patienten und der KG. Die Daten machen daher deutlich, dass bereits vorhandene kognitive Beeinträchtigungen in dieser Gruppe nicht mit den ausgeführten Uhren-Tests entdeckt werden können. Diese Ergebnisse entsprechen den Resultaten anderer Studien, die ebenfalls nur eine geringe Sensitivität des UZT für MCI aufzeigen konnten (H. Lee et al., 1996; Powlishta et al., 2002). Yamamoto et al. (2004) haben dagegen eine annehmbare Sensitivität und Spezifität des UZT für MCI-Patienten ermitteln können. Im Gegensatz zu der hier vorgestellten Studie hatten an der Studie von Yamamoto et al. auch MCI-Patienten mit nicht-amnestischer Symptomatik teilgenommen. Die unterschiedlichen Ergebnisse der Untersuchungen könnten daher eine unterschiedliche Auswahl von Studienteilnehmer zurückzuführen sein.

Zusammenfassend hat die gegenwärtige Untersuchung gezeigt, dass AD-Patienten im Frühstadium bei Uhren-Tests hauptsächlich bei der Orientierung bzw. Interpretation des Minutenzeigers scheitern. In klinischen und experimentellen Untersuchungen von Risikopatienten für die Entwicklung einer Alzheimer-Krankheit sollte dieser subtile Marker für beginnende kognitive Störungen nicht außer Acht gelassen. Wir haben für diesen neuropsychologischen Marker den Begriff „Minutenzeigerphänomen“ vorgeschlagen.

### **Implikationen für die fMRT-Untersuchung**

Die neuropsychologische Studie hat gezeigt, dass nicht der UZT in seiner Gesamtheit sensitiv für die frühe Symptomatik bei AD ist, sondern insbesondere das Handling des Minutenzeigers. Da die visuokonstruktiven Anforderungen des Uhrentest zumindest im frühen Stadium der AD allenfalls eine untergeordnete Rolle spielen, kann sich die fMRT-Untersuchung auf die Interpretation und Handling der Uhrzeiger konzentrieren, was die Umsetzung des UZTs in fMRT-taugliche Aufgaben deutlich vereinfacht.

## **4.5 Publikation der Studie**

### **Kongressbeitrag:**

Saur, R., Milian, M., Eschweiler, G. W. & Leyhe, T. (2008). Das Minutenzeiger-Phänomen beim Uhrentest – ein Indikator für beginnende Alzheimer-Demenz? *Zeitschrift für Neuropsychologie - Abstractband der Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropsychologie 2008, 19*, 196.

### **Zeitschriftenartikel:**

Leyhe, T., Milian, M., Müller, S., Eschweiler, G. W. & Saur, R. (2009). The minute hand phenomenon in the Clock Test of patients with early Alzheimer disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 22, 119-129.





## **5 Untersuchung der neuronalen Korrelate von mentalen Uhrzeitrepräsentationen bei Patienten mit amnestischer MCI und Alzheimer-Demenz**

### **5.1 Theorie**

Die Suche nach frühen Markern für die Alzheimer-Krankheit weckte die Idee, dass funktionelle Bildgebungsverfahren wie Positronen-Emissions-Tomographie (PET) oder funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie (fMRT) ermöglichen könnten, neurodegenerative funktionelle Änderungen im Gehirn zu identifizieren, bereits bevor morphologische Veränderungen auftreten. Um neurodegenerative Prozesse aufzeigen zu können, werden in der funktionellen Bildgebung einfache, valide Aufgaben benötigt, die Verarbeitungsprozesse auslösen, die bereits im frühen Stadium der Demenz-Erkrankung beeinträchtigt sind.

Der Uhren-Zeichnen-Test (UZT) ist ein bewährtes Screeningverfahren für die Abschätzung des kognitiven Status bei psychiatrischen und neurologischen Erkrankungen. In der im vorangegangenen Kapitel beschriebenen neuropsychologischen Studie wurde gezeigt, dass Patienten mit beginnender Alzheimer-Demenz (BAD) in der Regel ein korrektes Zifferblatt zeichnen können und auch nur selten Schwierigkeiten haben, den Stundenzeiger richtig darzustellen. Dagegen scheitern viele BAD-Patienten daran, den Minutenzeiger korrekt zu orientieren. Die Stellung des Minutenzeigers kann nicht intuitiv erschlossen werden; vielmehr muss auf semantisches Wissen über die Funktion und Arbeitsweise des Minutenzeigers und die Bedeutung der Ziffern zugegriffen werden. Wir interpretierten diese Schwierigkeiten der BAD-Patienten bei der Orientierung des Minutenzeigers als Folge eines beeinträchtigten Zugangs zu semantisches Wissen über das Konzept des Minutenzeigers.

Im Kontrast zur Fülle an Verhaltensdaten, ist wenig über die neuronalen Korrelate des Uhren-Zeichnens und des konzeptuellen Wissens über Zeitsymbole bekannt. Einige Studien untersuchten gesunde Probanden mit fMRT während der Bearbeitung von Uhrenaufgaben. Trojano et al. (2002) hatten Probanden gebeten, sich mental Uhren zu zwei akustisch präsentierten Uhrzeiten vorzustellen und zu entscheiden, zu welchen der zwei Zeiten die Uhrzeiger den spitzeren Winkel bilden. Sie fanden heraus, dass kategorische und koordinative räumliche Urteile über mental vorgestellte Uhren mit einer kortikalen Aktivierung einherging, die sich bilateral im oberen Parietallappen konzentrierte. Ino, Asada, Ito, Kimura und Fukuyama (2003) bat gesunde Versuchspersonen, mit dem Zeigefinger auf einem Plastikbrett die Richtungen der Uhrzeiger entsprechend einer akustisch vorgegebenen Zeit abzufahren. Sie ent-

deckten, dass die bilaterale Aktivierung des posterioren parietalen Kortex und des dorsalen prämotorischen Areals die Hauptstrukturelemente eines fronto-parietalen Netzwerk für das Zeichnen der Zeiger bildeten.

In einer volumetrischen Untersuchung von Cahn-Weiner et al. (1999) an AD-Patienten wurde ein Verlust von grauer Substanz in anterioren und superior-posterioren Teilen des rechten Temporallappens mit verminderter Leistung beim UZT in Verbindung gebracht. Mittels voxel-basierter Morphometrie zeigte Thomann, Toro, Dos Santos, Essig und Schroder (2008) bei Patienten mit AD und Mild Cognitive Impairment (MCI), dass die verminderte Leistung beim UZT mit reduzierter Dichte der grauen Substanz in einem weit verteilten kortikalen und subkortikalen Netzwerk mit Schwerpunkt im linken und, weniger stark ausgeprägt, im rechten temporalen Kortex korrelierte.

Zwei Studien mit Single-Photon-Emissions-Computer-Tomographie (SPECT) ermittelten für AD-Patienten eine signifikante Korrelation zwischen der Leistung beim UZT und einem reduzierten zerebralen Blutfluss im linken posterioren Temporallappen (Nagahama, Okina, Suzuki, Nabatame & Matsuda, 2005; Ueda et al., 2002). Diese Region ist bekannt für deren Relevanz für die kortikale Repräsentation von semantischem Wissen (Martin, 2007; Martin & Chao, 2001).

In dieser Studie nutzten wir fMRT, um bei kognitiv unauffälligen Probanden, Patienten mit MCI und Patienten mit BAD die neuronalen Korrelate der mentalen Repräsentation von Uhrzeiten, d. h. der Stellung der Uhrzeiger, und die funktionellen Veränderungen der neuronalen Netzwerke infolge neurodegenerative Prozesse zu untersuchen. Als Grundlage für die Interpretierung funktioneller Änderungen bei MCI- und BAD-Patienten analysierten wir die neuronalen Korrelate des Abrufs und mentaler Repräsentation von uhren-spezifischem konzeptuellem Wissen im Vergleich zu einer nicht-visuellen semantischen Wissensaufgabe bei den unauffälligen Versuchspersonen. Die Probanden hatten die Aufgabe, sich mental eine Uhr vorzustellen, dabei den Stunden- oder Minutenzeiger zu einer vorgegebenen Zeit zu orientieren und daraufhin zu entscheiden, auf welche Ziffer der Zeiger weist. Wir erwarteten, dass die Uhrenaufgaben Aktivierungen in Hirnregionen provozieren würden, die beim Abruf von visuell-semantischen Wissen im inferioren okzipito-temporalen Kortex und bei Prozessen des räumlichen Vorstellungsvermögens im Parietallappen involviert sind, während die nicht-visuelle semantische Aufgabe Regionen des superioren Temporallappens aktivieren sollte, die für die Repräsentation von sprachgebundenem konzeptuellem Wissen relevant sind.

Um die mit der AD verbundenen funktionellen zerebralen Veränderungen abzuschätzen, wurden die kortikalen Aktivierungsmuster der Patienten-Gruppen mit jenen der unauffäl-

ligen Probanden verglichen. Geleitet von den neuropsychologischen Untersuchungsergebnissen, erwarteten wir speziell bei den Patienten mit BAD eine reduzierte Gehirnaktivität in kortikalen Regionen die mit dem beeinträchtigten Zugang zu semantischem Wissen über die Uhrzeiger assoziiert sind. Es wurde häufig gezeigt, dass posteriore Anteile des Temporallappens eine bedeutende Rolle bei der konzeptuellen Verarbeitung spielen (Martin, 2007; Martin & Chao, 2001).

Es wird angenommen, dass die Leistung bei der Bearbeitung kognitiver Aufgaben nicht nur von der erfolgreichen Aktivierung aufgabenrelevanter Prozesse, sondern auch von der Suppression aufgabenirrelevanter Prozessen abhängt (Wermke et al., 2008). Entsprechend war bei den KG-Probanden sowohl eine Aktivierung des aufgabenrelevanten Netzwerks als auch eine Reduktion der Aktivität in aufgabenirrelevanten Regionen, dem so genannten Default-Netzwerk, zu erwarten. Deaktivierungen während Aufgaben, die eine nach außen gerichtete Aufmerksamkeit erfordern, wurden konsistent im medialen und lateralen Parietal- sowie medialen Frontallappen gefunden (Buckner, Andrews-Hanna & Schacter, 2008). Interessanterweise haben jüngste Studien gezeigt, dass sich die Alzheimer-Pathologie nicht nur in Aktivierungsänderungen in aufgabenrelevanten Regionen in Gestalt stärkerer oder schwächerer Aktivierung zeigt, die auf Kompensation oder Funktionsverlust verweisen, sondern sich auch in einer reduzierten Deaktivierung des Defaultnetzwerks niederschlägt (Wermke et al., 2008). Daher wurden Aktivierungsänderungen in Abhängigkeit davon interpretiert, ob die betroffenen Gehirnregionen Teile des aufgabenrelevanten oder Teil des Default-Netzwerkes waren.

## **5.2 Methodik**

### *5.2.1 Versuchspersonen*

An der Untersuchung haben insgesamt 41 rechtshändige Versuchspersonen (20 Frauen, 21 Männer) mit einem mittleren Alter von  $72.1 \pm 9.3$  Jahren teilgenommen. Die Kontrollgruppe (KG) bestand aus 15 psychiatrisch und neurologisch unauffälligen Versuchspersonen, die MCI-Gruppe aus 11 Patienten mit amnestischer leichter kognitiver Störung und die BAD-Gruppe aus 15 Patienten mit beginnender Alzheimer-Demenz.

Die Patienten wurden an der Memory-Clinik der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Tübingen rekrutiert. Die KG wurde aus Verwandten oder Bekannten der Patienten gebildet, die in ihrer Krankengeschichte keine neurologischen oder psychiatrischen Krankheiten und keine Zeichen von kognitiven Einschränkungen aufwiesen. Die Studie wur-

de vom lokalen Ethikausschuss genehmigt. Die Versuchspersonen nahmen über eine schriftlich informierte Einverständniserklärung an der Studie teil.

BAD- und MCI-Patienten wurden durch einen unabhängigen Facharzt für Gerontopsychiatrie und einer Neuropsychologin klassifiziert und den Patientengruppen zugewiesen. Dazu wurde eine körperliche, neurologische und psychiatrische Untersuchung durchgeführt. Zusätzlich wurden Elektroenzephalographie und kraniale Computertomographie oder Magnet-Resonanz-Tomographie zur Diagnosestellung eingesetzt. Bei der Neuropsychologischen Testung wurde die Neuropsychologische Testbatterie des *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease* verwendet (CERAD-NP; Morris et al., 1989).

Die Diagnose amnestische MCI wurde entsprechend den Mayo-Kriterien (Petersen et al., 1999) gestellt. Entsprechend dieser Kriterien wies jeder der Patienten Gedächtnisbeeinträchtigungen auf. In einigen Fällen wurden zusätzliche kognitive Beeinträchtigungen wie Störungen der Exekutivfunktionen oder der konstruktiven Fähigkeiten festgestellt. Die Beeinträchtigungen waren jedoch nicht so stark ausgeprägt, dass die Patienten im Alltag wesentlich eingeschränkt waren.

Die Diagnosestellung der Alzheimer-Demenz erfolgte entsprechend den Kriterien des Diagnostischen Manuals für psychische Störungen (DSM-IV) der American Psychiatric Association (1994), der 10. Revision der Internationalen Klassifikation der Krankheiten (*ICD-10*; World Health Organisation, 1992) sowie entsprechend den Kriterien einer „wahrscheinlichen Alzheimer-Demenz“ des *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke* und der *Alzheimer Disease and Related Disorders Association* (NINCDS-ADRDA; McKhann et al., 1984; Siehe Anhang B). Die Ausprägung der Demenz wurde über die *Global Deterioration Scale* (GDS; Reisberg et al., 1988; siehe Anhang A) klassifiziert. Die BAD-Gruppe bestand ausschließlich aus Patienten mit einem GDS-Wert von 4.

Die demographischen Daten und mittleren MMST-Werte der drei Gruppen werden in Tabelle 5.1 gezeigt. Weder die einfaktoriellen Varianzanalysen (ANOVA) des Alters ( $F[2, 38] = .765, p = .473$ ) und der Ausbildungszeit ( $F[2, 38] = .030, p = .970$ ) noch der Chi-Square-Test für die Geschlechtsverteilung ( $\chi^2 [2] = 1.461, p = .482$ ) zeigten signifikante Gruppenunterschiede. Erwartungsgemäß unterschieden sich die Gruppen hinsichtlich der MMST-Werte ( $F[2, 38] = 51.476, p < .001$ ). Der Student-Newman-Keuls-Test bestätigte, dass sich die drei Gruppen in der erwarteten Weise signifikant unterschieden:  $BAD < MCI < KG$ .

Tabelle 5.1

*Demographische Daten und MMST-Werte der Untersuchungsteilnehmer*

Gruppe	Anzahl (F/M)	Alter	Ausbildung in Jahren	MMST	MMST Spannbreite
KG	15 (7/8)	70.6 (11.8)	13.7 (3.0)	29.7 (0.49)	29-30
MCI	11 (4/7)	75.0 (6.7)	13.4 (3.3)	27.6 (1.36)	26-29
BAD	15 (9/6)	71.5 (7.9)	13.5 (3.2)	22.9 (2.79)	17-26

*Anmerkungen:* Angegeben sind Mittelwerte und Standardabweichungen in Klammern. KG = Kontrollgruppe; MCI = Mild Cognitive Impairment; BAD = beginnende Alzheimer-Demenz; F = Frauen; M = Männer; MMST = Mini-Mental-Status-Test.

### 5.2.2 MRT-Bildgebung

Die MRT-Messungen wurden mit einem 1.5 Tesla-Scanner durchgeführt (Siemens-Sonata-Maestro-Klasse, Erlangen, Deutschland). Die funktionellen Bilder wurden unter Benutzung einer Echo-Planar Imaging- (EPI-) Sequenz akquiriert (Repetitionzeit = 2000 ms; Echozeit = 39 ms; Flipwinkel = 90°). 27 Schichten wurden in deszendierender Reihenfolge gemessen, hatten eine Inplane-Auflösung von 3 x 3 mm<sup>2</sup>, eine Schichtdicke von 3.6 mm und eine Lücke (Gap) zwischen den Schichten von 1 mm, was eine Messung des ganzen Zerebrums ermöglichte.

Zusätzlich zu den funktionellen Bildern wurde eine hochauflösende strukturelle T1-gewichtete Aufnahme des gesamten Gehirns mit 176 Schichten und einer Voxel-Größe von 1 x 1 x 1 mm<sup>3</sup> gemessen. Dabei wurde eine MPRAGE- (Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo) Sequenz verwendet (field of view = 256 mm; Repetitionszeit = 1300 ms; Inversionszeit = 660; Echozeit = 3.19 ms).

### 5.2.3 Experimentelles Paradigma

Die Versuchspersonen hatten drei unterschiedliche Aufgabentypen zu bearbeiten: eine Stundenzeigeraufgabe (*StA*), eine Minutenzeigeraufgabe (*MinA*), und eine nicht-visuelle semantische Gedächtnisaufgabe (*SGA*) (Abbildung 5.1). Die Aufgaben wurden visuell in Form von schriftlichen Fragen präsentiert. Bei der *StA* und *MinA* wurden Fragen nach der Stellung des Stundenzeigers oder Minutenzeigers hinsichtlich einer bestimmten Zeit gestellt. Für die Uhrzeitangaben wurde das 24-stündige Uhrnotationssystem benutzt, wie es in der deutschen Sprache üblich ist. Bei der *SGA* handelte es sich um eine einfache Wissensaufgabe,

die in der Aufgabenstruktur und visuellen Präsentation den beiden Uhrenaufgaben entsprach. Dabei waren die Versuchspersonen gefordert, Fragen zu beantworten, für deren Beantwortung nicht-visuelles semantisches Wissen abgerufen werden musste. Für jede Frage wurden eine korrekte und eine falsche Lösung gleichzeitig rechts und links in der unteren Hälfte der Präsentationsfläche eingeblendet.

**A: Nicht-visuelle semantische Gedächtnisaufgabe (SGA)**

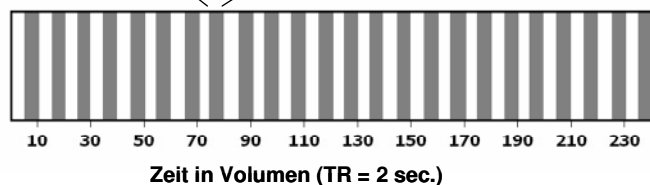
Welches Tier legt Eier ?	
Krokodil	Elefant

**B: Stundenzeigeraufgabe (StA)**

Auf welche Ziffer zeigt der Stundenzeiger um 22 Uhr ?	
2	10

**C: Minutenzeigeraufgabe (MinA)**

Auf welche Ziffer zeigt der Minutenzeiger Um 5 nach 11 Uhr	
1	5



**D: Zeitverlauf der Reizpräsentation in einer fMRT-Session**

Abbildung 5.1. Präsentation der Aufgaben. Jede der drei Aufgaben wurde in Frageform visuell präsentiert. Dabei wurden jeweils eine korrekte und eine falsche Antwort angeboten (A, B, C). In jeder fMRT-Session wurden 24 Items des gleichen Aufgabentyps präsentiert (D). TR = Repititionszeit.

Die Reize wurden mittels eines Projektors auf eine Leinwand projiziert, auf die der Proband über einen Spiegel oberhalb der Kopfspule sehen konnte (Abbildung 5.2). In den fMRT-Sitzungen antworteten die Versuchspersonen, indem sie entsprechend der gewählten

Antwort auf einem MRT-tauglichen Tastenpult eine rechte oder linke Taste mit dem Daumen der rechten Hand drückten.

Vor den fMRT-Messungen wurden die Studienteilnehmer darum gebeten, die Aufgaben außerhalb des Scanners zu üben, um sicherzustellen, dass sie die Aufgaben verstanden hatten.

Um zu vermeiden, dass die Patienten durch die drei Aufgabentypen verwirrt werden, wurden die unterschiedlichen Aufgaben in separaten fMRT-Sessions präsentiert. Vor jeder Session wurde die folgende Aufgabe erneut durch die Bearbeitung dreier Beispielitems geübt.

Die Abfolge der Reize entsprach einem *ereignis-korrelierten Design*. In den drei fMRT-Sessions wurden jeweils 24 Items präsentiert. Jedes Item wurde mit einer kurzen Präsentation (500 ms) eines Fixationspunkts eingeleitet, dann wurden die Frage und die zwei möglichen Antworten für 10 Sekunden präsentiert. Innerhalb dieses Zeitintervalls mussten die Versuchspersonen eine der vorgegebenen Lösungen wählen, indem sie auf den entsprechenden Antwortknopf drückten. Nach einem ge jitterten Intertrialinterval von 8 bis 12 Sekunden startete die nächste Aufgabe.

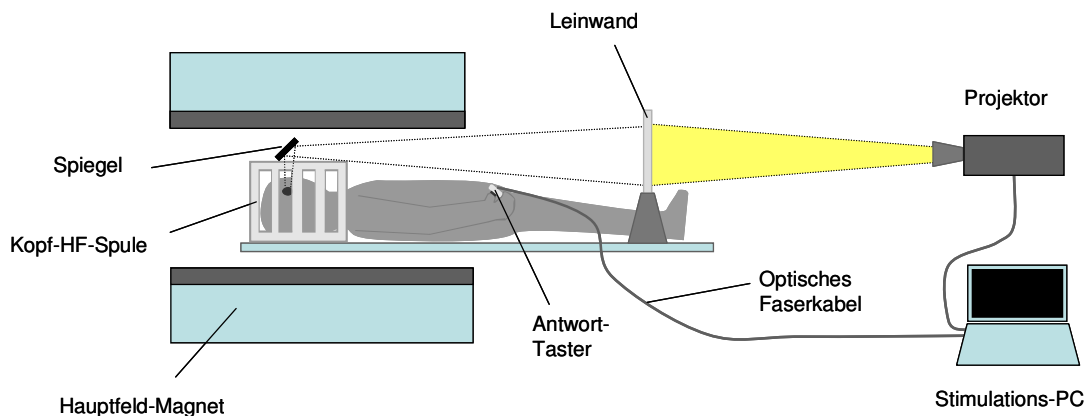


Abbildung 5.2. Versuchsanordnung des fMRT-Experiments.

#### 5.2.4 Analyse der Verhaltensdaten

Unterschiede in der Anzahl korrekter Lösungen und Reaktionszeiten zwischen den Gruppen wurden mit zweifaktoriellen Varianzanalysen mit Gruppe (KG, MCI, BAD) als Between-Faktor und Aufgabe (SGA, StA, MinA) als Within-Faktor bestimmt. Post-hoc-Vergleiche wurden mit dem Student-Newman-Keuls-Test vorgenommen.

### *5.2.5 Analyse der MRT-Daten*

Die Vorverarbeitung der fMRT-Datensätze einschließlich der Bewegungskorrektur, Slice-Time-Korrektur und Koregistrierung der funktionellen Datensätze zum individuellen anatomischen Datensatz, ebenso wie die Normalisierung zum Standardhirn des Montreal Neurological Instituts (MNI) erfolgte mit der SPM5-Software (<http://fil.ion.ucl.ac.uk/spm>). Die statistischen Analysen und Visualisierungen wurden mit der Software Brain-Voyager QX gemacht (Brain-Innovation, Maastricht). Daher mussten die normalisierten SPM-Datensätze in das von Brain Voyager QX verwendete Volume-Time-Course-Dateiformat mittels einer selbstentwickelten Software konvertiert werden. Nach dieser Konvertierung erfolgte eine Gaußsche räumliche (FWHM [full width at half maximum] = 12 mm) und zeitliche Glättung der Daten, die eine Beseitigung linearer Trends und eine Hochpass-Filterung beinhaltete (Cut-Off bei 3 Zyklen im Zeitverlauf). Für die Gruppenstatistik wurden die fMRT-Zeitverläufe z-transformiert.

Auf der ersten Stufe der statistischen Analyse wurden die Parameter (Beta-Werte) für die aufgabenkorrelierte Gehirnaktivierung mit einem allgemeinen linearen Modell (ALM) mit zwei Prädiktoren für jede der drei Aufgaben (SGA, StA, MinA) geschätzt. Der erste Prädiktor modellierte die BOLD-Antworten auf die entsprechenden Enkodierungs- und Entscheidungsphasen, der zweite modellierte die BOLD-Antworten auf die motorischen Antworten. Die Prädiktoren wurden durch die Konvolvierung der Boxcar-Zeitverläufe (Wert „1“ für die Zeitpunkte, die in die Enkodierungs- und Entscheidungsphasen bzw. in die Antwortphasen fallen, Wert „0“ für alle Zeitpunkte, die nicht in diese Zeitintervalle fallen) mit einer hämodynamischen Antwortfunktion erzeugt. Auf der zweiten Stufe der statistischen Analyse wurden aufgaben- oder gruppenspezifische Aktivierungsänderungen mit Random-Effekts-Analysen bestimmt, wobei jeweils die Parameterschätzungen für beide Prädiktoren einfließen.

Zunächst erfolgte die Klassifikation des Kortex in der KG als aufgabenrelevant, neutral oder default als Grundlage für die Interpretation der Aktivierungsänderungen der Patienten (Wermke et al., 2008). Dazu wurde jede Bedingung mit der Baseline kontrastiert und die aktivierten und deaktivierten kortikalen Regionen bestimmt.

Die statistischen Schwellen für diese Klassifizierung wurden über die False Discovery Rate (FDR; Genovese et al., 2002) festgelegt, wobei das Verfahren für multiple Karten (<http://www.sph.umich.edu/~nichols/FDR/>) angewandt wurde. Die erwartete FDR wurde auf  $q = .01$  gesetzt.



In einem zweiten Schritt wurden aufgabenspezifische Gehirnaktivierungen detektiert, indem die Effekte jeder der Uhrenaufgaben mit dem Effekt der SGA kontrastiert wurden, und umgekehrt. Die Effekte beider Uhraufgaben wurden auf analoge Weise kontrastiert.

Schließlich wurden die Aktivierungsänderungen bei den MCI- und AD-Patienten im Bezug zu den KG-Versuchspersonen getrennt für jede der drei Aufgaben kalkuliert. Für alle Arten von Differenzkontrasten wurde ein unkorrigierter Alphafehler-Wert von  $p = .001$  als statistische Schwelle in Kombination mit einer minimalen Klustergröße von  $100 \text{ mm}^3$  gewählt.

Tabelle 5.2

*Klassifikation und Interpretation von Aktivierungsänderungen bei den Patienten*

		Aktivierung der Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe	
		<i>Stärker</i>	<i>Schwächer</i>
Klassifikation des Kortex in der Kontrollgruppe	<i>Aktiviert, aufgabenrelevant</i>	Erhöhte Aktivierung (EA): Quantitative Kompensation neurodegenerativer Prozesse in aufgabenrelevanten Regionen	Reduzierte Aktivität (RA): Reduzierte Aktivität in aufgabenrelevanten Regionen als Zeichen von Funktionsverlust
	<i>Neutral</i>	Zusätzliche Aktivierung (ZA): Qualitative Kompensation von neurodegenerativen Prozessen in Form der Rekrutierung zusätzlicher Ressourcen	Zusätzliche Deaktivierung (ZD): Qualitative Kompensation neurodegenerativer Prozesse in Form von zusätzlicher Suppression aufgabenirrelevanter Regionen
	<i>Deaktiviert „default“</i>	Reduzierte Deaktivierung (RD): Reduzierte Deaktivierung des aufgabenirrelevanten Netzwerks als Zeichen von Funktionsverlust	Erhöhte Deaktivierung (ED): Quantitative Kompensation von neurodegenerativen Prozessen in Form stärkerer Suppression aufgabenirrelevanter Regionen

Tabelle 5.2 zeigt das Klassifizierungssystem für die bei den AD- und MCI-Gruppen beobachteten Aktivierungsänderungen. Die Interpretation einer Aktivierungsänderung basierte auf der Klassifizierung der zu Grunde liegenden Struktur in der KG, d. h. ob sie dem aufgabenrelevanten, neutralen oder Default-Netzwerk zugewiesen wurde.

Für die Visualisierung der Hirnaktivierungen wurden die statistischen parametrischen Karten auf die entfalteten Hirnrinden des MNI-Standard-Gehirns projiziert. Aktivierungszentren wurden in MNI-Koordinaten beschrieben und automatisch basierend auf dem von Tzourio-Mazoyer et al. (2002) zur Verfügung gestellten Atlas für das MNI-Hirn etikettiert.

## 5.3 Ergebnisse

### 5.3.1 Verhaltensdaten

Eine zweifaktorielle Varianzanalyse der Anzahl richtiger Antworten mit Gruppe (KG, MCI, BAD) als Between-Faktor und Aufgabe (SGA, StA, MinA) als Within-Faktor zeigte einen signifikanten Gruppeneffekt ( $F[2, 38] = 17.232, p < .001$ ) und einen signifikanten Aufgabeneffekt ( $F[2, 76] = 53.768, p < .001$ ) ebenso wie einen signifikanten Interaktionseffekt ( $F[4, 76] = 8.731, p < .001$ ).

Ein Student-Newman-Keuls-Test zeigte keinen signifikanten Leistungsunterschied zwischen der KG und den MCI-Patienten. Im Gegensatz dazu wählten BAD-Patienten signifikant häufiger falsche Lösungen in der StA und MinA als die KG-Probanden und die MCI-Patienten. BAD-Versuchspersonen zeigten auch eine schlechtere Leistung bei der SGA als die anderen beiden Gruppen, dieser Unterschied war statistisch aber nicht signifikant. Der Leistungsunterschied war am deutlichsten ausgeprägt für die MinA. Die MinA wurde auch in allen drei Gruppen signifikant schlechter bearbeitet als die SGA und die StA (Abbildung 5.3A).

Eine zweifaktorielle Varianzanalyse der Reaktionszeiten mit Gruppe (KG, MCI, BAD) als Between-Faktor und Aufgabe (SGA, SstA, MinA) als Within-Faktor demonstrierte ebenfalls einen signifikanten Gruppeneffekt ( $F[2, 38] = 8,411, p < .001$ ) und einen signifikanten Aufgabeneffekt ( $F[2, 76] = 66.391, p < .001$ ). Der Interaktionseffekt war dagegen nicht signifikant ( $F[4, 76] = 2.409, p = .104$ ).

Erneut konnte der Student-Newman-Keuls-Test keinen signifikanten Unterschied zwischen der KG und den MCI-Patienten ermitteln. Die BAD-Patienten hatten signifikant längere Reaktionszeiten in der StA und der MinA als die KG-Probanden und MCI-Patienten. Der Unterschied war nicht signifikant für die SGA. Die MinA war signifikant langsamer bearbeitet worden als die SGA und die StA (Abbildung 5.3B).

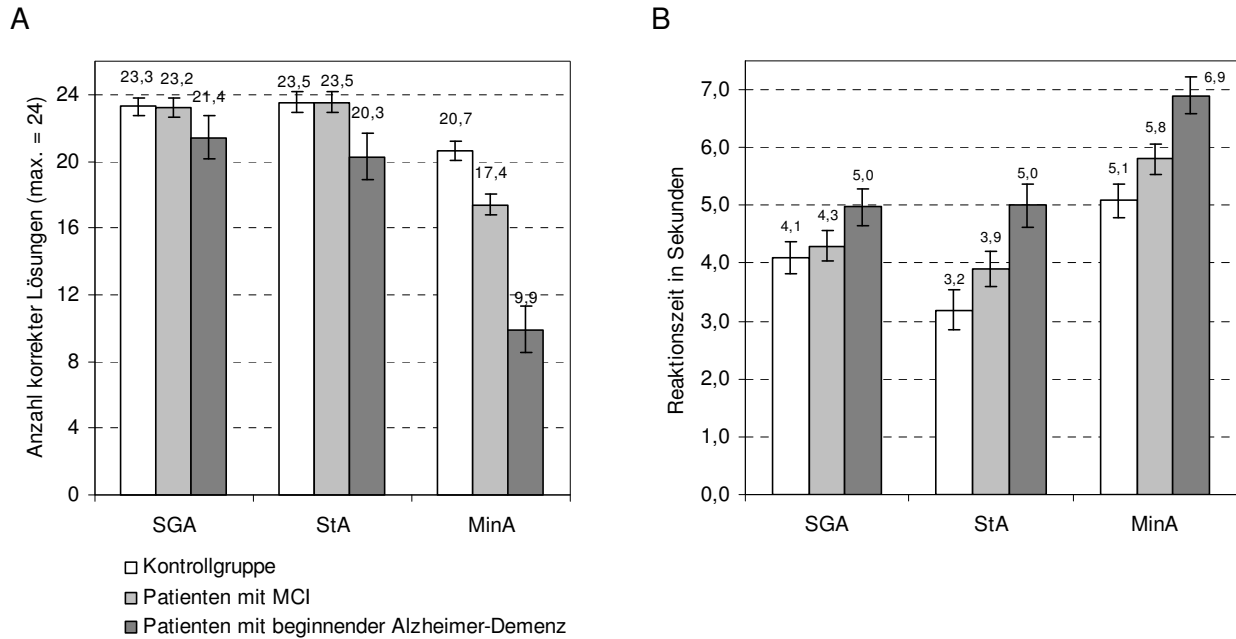


Abbildung 5.3. Leistung in den drei fMRT-Aufgaben gemessen in Form der Anzahl korrekter Lösungen (A) und Reaktionszeiten (B) der Kontrollgruppe und der Patienten mit MCI und beginnender Alzheimer Demenz. Die Fehlerbalken zeigen den Standardfehler des Mittelwerts. SGA = nicht-visuelle semantische Gedächtnisaufgabe, StA = Stundenzeigeraufgabe, MinA = Minutenzeigeraufgabe.

### 5.3.2 fMRT-Daten

#### Hirnaktivierungsmuster bei unauffälligen Kontrollpersonen

Abbildung 5.4 zeigt die Gehirnaktivität der KG während der drei Aufgaben in Form überlappender t-Maps, präsentiert auf den entfalteten Kortizes des MNI-Hirns. Die statistische Schwelle wurde entsprechend einer FDR von  $q = .01$  auf  $p < .007$  gesetzt, was einem t-Wert von 3.16 entsprach. Überlappende Aktivierungen wurden für große Bereiche der Hirnrinde gefunden (Abbildung 5.4A). Aktivierungs-Zentren befanden sich entlang des ventralen visuellen Projektionssystems im ventralen Okzipitallappen und in der inferior-temporalen Hirnrinde sowie im dorsalen Okzipitallappen- und intraparietalen Kortex, was für eine starke Beteiligung des dorsalen visuellen Projektionssystems spricht. Ebenso fanden wir überlappende Aktivierung in der präzentralen und postzentralen Hirnrinde, d. h. in Teilen des sensorischen und motorischen Systems.

Neuronale Korrelate mentaler Uhrzeitrepräsentationen

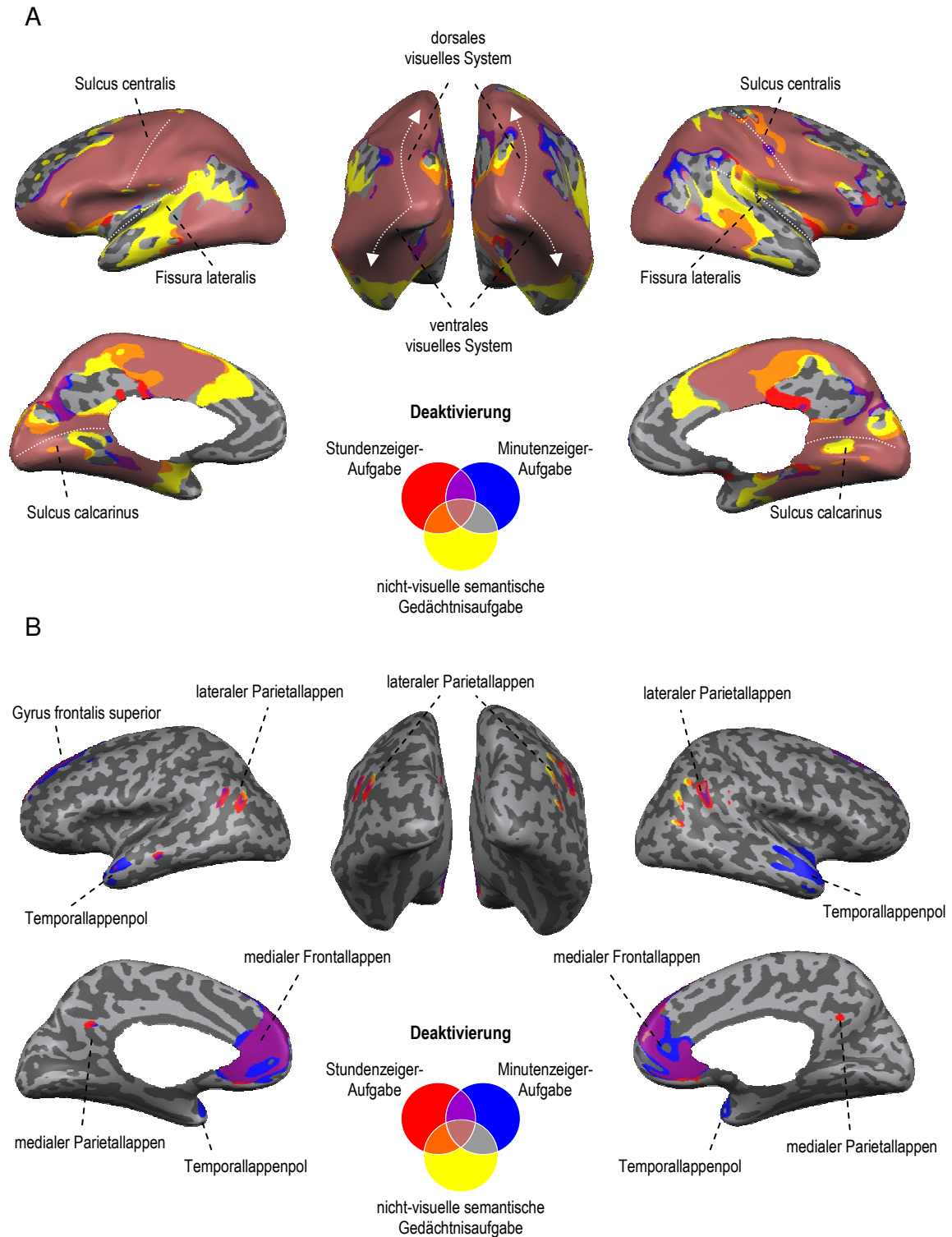


Abbildung 5.4. Korticale Aktivität der Kontrollgruppe während der drei Aufgaben in Form statistischer parametrischer Karten, projiziert auf die entfalteten Kortizes des MNI-Standard-Hirns. A: Überlappende Aktivierung (t-Karten;  $t > 3.16$ ;  $p < .007$ ; FDR  $q = .01$ ). B: Überlappende Deaktivierung (t-Karten;  $t < -3.16$ ;  $p < .007$ ; FDR  $q = .01$ ).

Tabelle 5.3

Zentren aufgabenspezifischer Hirnaktivität bei der Kontrollgruppe

Kontrast: Stundenzeigeraufgabe > nicht-visuelle semantische Gedächtnisaufgabe:  
keine Region

Kontrast: Minutezeigeraufgabe > nicht-visuelle semantische Gedächtnisaufgabe

<i>Region</i>		<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>t-Wert</i>
Gyrus angularis	RH	40	-74	43	5.96
	LH	-35	-80	40	5.23
Gyrus temporalis medius	RH	61	-50	-11	5.26

Kontrast: nicht-visuelle semantische Aufgabe > Stundenzeigeraufgabe

<i>Region</i>		<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>t-Wert</i>
Gyrus temporalis superior	LH	-62	-26	-2	6.97
Gyrus angularis	LH	-44	-56	25	6.02
Anteriorer cingulärer Kortex	LH	-14	43	19	6.08
Supplementär-motorisches Areal	LH	-8	19	68	6.25
Medialer Gyrus frontalis superior	LH	-8	43	55	5.21
Gyrus frontalis superior	LH	-17	31	34	5.06
Temporallappenpol	LH	-50	25	-20	4.81

Kontrast: nicht-visuelle semantische Gedächtnisaufgabe > Minutenzeigeraufgabe

<i>Region</i>		<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>t-Wert</i>
Anteriorer cingulärer Kortex	RH	1	49	-2	6.81
	LH	-2	52	1	7.44
Gyrus temporalis medius/superior	RH	52	-32	4	5.63
	LH	-62	-26	-2	7.24
Temporallappenpol	RH	46	16	-32	6.19
	LH	-47	22	-20	6.25
Gyrus fusiformis	LH	-38	-41	-17	5.16
Supplementär-motorisches Areal	RH	13	19	70	5.65
	LH	-8	19	68	6.86
Gyrus frontalis superior, medial	RH	16	56	49	4.85
	LH	-5	52	19	6.60
	LH	-8	43	55	6.30
Gyrus precentralis	LH	-35	-17	61	4.63
Gyrus angularis	LH	-53	-59	22	5.25

Kontrast: Stundenzeigeraufgabe > Minutenzeigeraufgabe: keine Region

Kontrast: Minutenzeigeraufgabe > Stundenzeigeraufgabe: keine Region

Anmerkungen: RH = rechte Hemisphäre; LH = linke Hemisphäre.

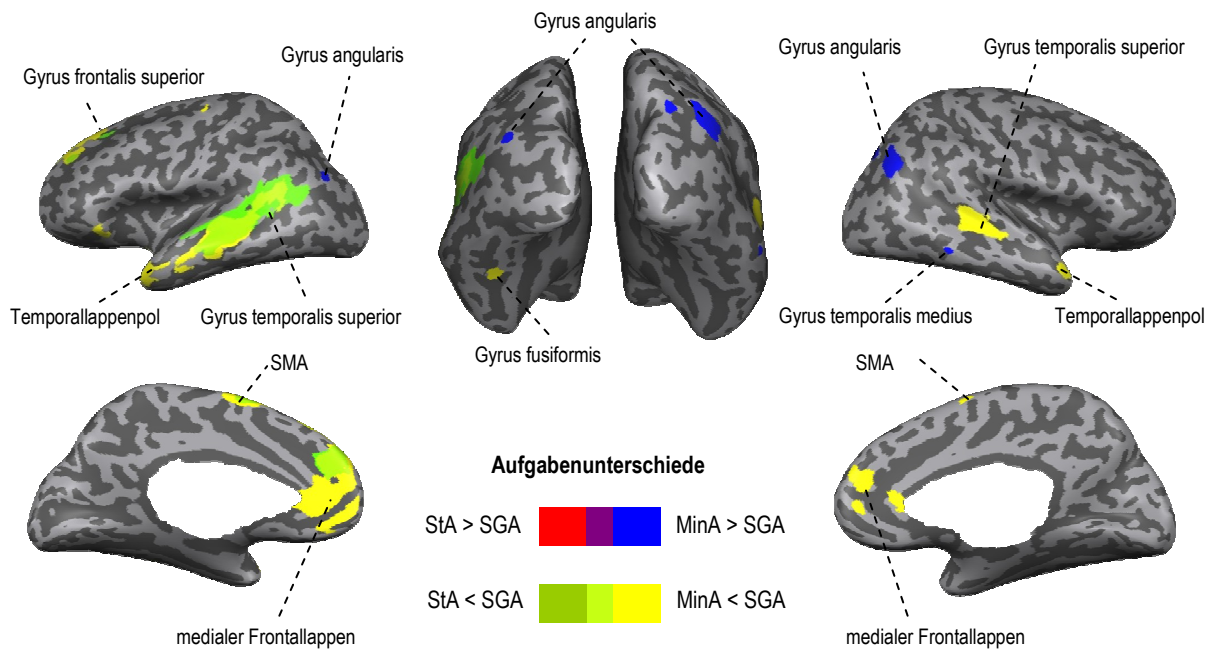


Abbildung 5.5. Aufgabenspezifische Aktivierungsmuster der Kontrollgruppe als Ergebnis der Kontraste Stundenzeigeraufgabe (StA) versus nicht-visuelle semantische Gedächtnisaufgabe (SGA) und Minutenzeigeraufgabe (MinA) versus nicht-visuelle semantische Gedächtnisaufgabe (t-Karten,  $t > 4.1$ ,  $p < .001$ , unkorrigiert). SMA = supplementär-motorisches Areal.

Hinweise für eine Deaktivierung in mindestens einer der Aufgaben wurden jeweils bilateral in großen Gebieten des medialen Frontallappens, in Regionen des medialen und lateralen parietalen Kortex und der Temporallappenpole gefunden (Abbildung 5.4B). Während Deaktivierung bei der SGA und der StA besonders in den Parietallappen festgestellt wurde, provozierte die MinA speziell Deaktivierung in den Temporallappenpolen.

Spezifische Aktivierungsmuster für die Uhrenaufgaben wurden bestimmt, indem die Hirnaktivität während der SGA mit der Aktivität während des StA oder der MinA kontrastiert wurde (Abbildung 5.5, Tabelle 5.3). Für die StA konnte keine spezifische Region detektiert werden. Für die MinA zeigten sich dagegen signifikant stärkere Aktivierungen in Teilen des dorsalen visuellen Systems einschließlich der rechten und linken Gyri angularis. Des Weiteren hinaus konnte für die MinA eine stärkere Aktivierung im rechten Gyrus temporalis medius festgestellt werden.

Spezifische Aktivierungsmuster für die SGA wurden durch entgegen gerichtete Kontraste ermittelt (Abbildung 5.5, Tabelle 5.3). Signifikant stärkere Aktivierungen für die SGA im Vergleich zu den Uhrenaufgaben konnten in der superior-temporalen Hirnrinde, in den Temporallappenpolen, in den posterioren Gyri cinguli und im superiores Frontallappen fest-

gestellt werden. Diese Regionen wurden für den Kontrast SGA vs. StA ausschließlich in der linken Hemisphäre entdeckt, bei der Kontrastierung von der SGA mit der MinA auch in korrespondierenden Arealen der rechten Hemisphäre.

Beim Kontrastieren der StA- und MinA konnte keine Region bestimmt werden, die signifikant stärker in der einen oder anderen Aufgabe antwortete (Tabelle 5.3).

### **Aktivierungsänderungen bei den MCI-Patienten**

Aktivierungsänderungen der MCI-Patienten im Vergleich zur KG wurden unter Verwendung des in Tabelle 5.2 beschriebenen Klassifizierungssystems interpretiert. In der Gruppe der MCI-Patienten fanden wir zusätzliche Aktivierungen (ZA) als Zeichen von qualitativer Kompensation sowie reduzierte Aktivitäten (RA) aufgabenrelevanter Areale und Deaktivierungen (RD) des Default-Netzwerkes als Zeichen von funktionellem Verlust (Abbildung 5.6, Tabelle 5.4). Es konnten keine Regionen bestimmt werden, die erhöhte Aktivität (EA), zusätzliche (ZD) oder erhöhte Deaktivierung (ED) zeigten.

#### *Zusätzliche Aktivierung (ZA) - Kompensation*

Mit gesunden Versuchspersonen verglichen, zeigten MCI-Patienten ZA während der SGA im superioren Okzipitallappengyrus und inferioren Parietallappen der rechten Hemisphäre. Während der StA wurden Regionen mit ZA im rechten superioren Parietallappen und bilateral im Rolandischen Operculum sowie im insulären Kortex gefunden.

#### *Reduzierte Aktivierung (RA) - Funktionsverlust*

Für die MinA wurde RA im rechten Gyrus temporalis medius gefunden. Es konnte keine RA für die SGA und für die StA entdeckt werden.

#### *Reduzierte Deaktivierung (RD) - Funktionsverlust*

Für die StA konnten Gebiete mit RD im rechten inferioren Parietal- und superioren Okzipitallappen festgestellt werden. Für Regionen des medialen Frontallappens zeigte sich eine RD sowohl für die StA als auch für die MinA.

Tabelle 5.4

Zentren der Veränderungen der kortikalen Aktivität bei Patienten mit Mild Cognitive Impairment (MCI) im Vergleich zur Kontrollgruppe (KG)

A: nicht-visuelle semantische Gedächtnisaufgabe							
<i>stärkere Aktivität in den Regionen</i>		<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>t-Wert in der KG</i>	<i>t-Wert der Änderung</i>	<i>Interpretation</i>
Gyrus occipitalis superior	RH	37	-86	37	-2.22	5.07	ZA
Inferiorer Parietallappen	RH	58	-38	59	-1.94	4.55	ZA
<i>Schwächere Aktivität in keiner Region</i>							
B: Stundenzeigeraufgabe							
<i>stärkere Aktivität in den Regionen</i>		<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>t-Wert in der KG</i>	<i>t-Wert der Änderung</i>	<i>Interpretation</i>
Superiorer Parietallappen	RH	37	-53	71	-0.09	5.69	ZA
Rolandisches Operculum	RH	55	-5	7	-0.65	4.77	ZA
	LH	-56	-8	4	-1.52	4.83	ZA
Insulärer Kortex	RH	31	-17	7	2.41	4.56	ZA
	LH	-38	-17	1	-0.54	4.33	ZA
Inferiorer Parietallappen	RH	58	-47	52	-4.97	5.28	RD
Inferiorer Parietallappen	RH	31	-87	43	-3.26	5.59	RD
Gyrus occipitalis superior	RH	19	-95	38	-3.27	5.39	RD
Gyrus frontalis superior, medial	LH	-11	64	22	-4.71	5.21	RD
<i>Schwächere Aktivität in keiner Region</i>							
C: Minutenzeigeraufgabe							
<i>stärkere Aktivität in den Regionen</i>		<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>t-Wert in der KG</i>	<i>t-Wert der Änderung</i>	<i>Interpretation</i>
Gyrus frontalis medius, orbitaler Anteil	LH	-2	52	-5	-10.31	5.52	RD
<i>schwächere Aktivität in den Regionen</i>		<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>t-Wert in der KG</i>	<i>t-Wert der Änderung</i>	<i>Interpretation</i>
Gyrus temporalis medius	RH	61	-47	-14	12.57	-4.44	RA

Anmerkungen: RH = rechte Hemisphäre; LH = linke Hemisphäre; ZA = zusätzliche Aktivität; RA = reduzierte Aktivität; RD = reduzierte Deaktivierung. Statistische Schwellen für Aktivierung und Deaktivierung in der KG wurden auf  $t > 3.16$  bzw.  $t < -3.16$  gesetzt. Statistische Schwellen für Aktivierungsänderungen der MCI-Patienten im Vergleich zur KG wurden auf  $t > 4.10$  bzw.  $t < 4.10$  gesetzt. Siehe Text und Tabelle 5.2 für weitere Erläuterungen.



## Neuronale Korrelate mentaler Uhrzeitrepräsentationen

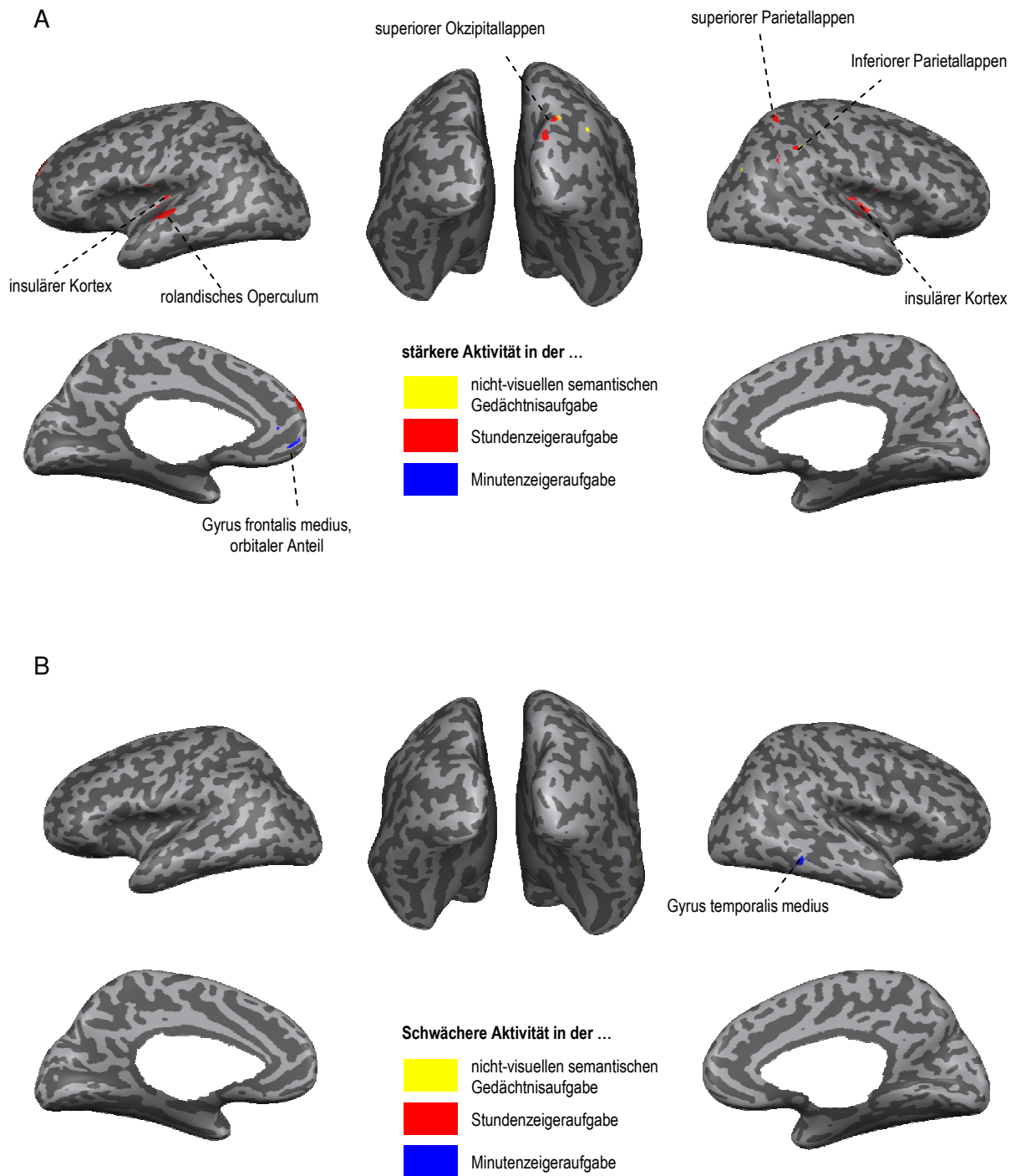


Abbildung 5.6. Statistische parametrische Karten der Aktivierungsänderungen der MCI-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe. A: stärkere Aktivierung bei MCI (t-Karten,  $t > 4.1$ ,  $p < .001$ , unkorrigiert). B: schwächere Aktivierung bei MCI (t-Karten,  $t < 4.1$ ,  $p < .001$ , unkorrigiert).

### **Aktivierungsänderungen bei den BAD-Patienten**

Für die Interpretation und Klassifikation von Aktivierungsänderungen bei BAD-Patienten wurde ebenfalls das in Tabelle 5.2 beschriebene Klassifizierungssystem benutzt. In dieser Gruppe überwogen reduzierte Aktivierungen (RA) und Deaktivierungen (RD) als Zeichen von funktionellem Verlust dem Muster von zusätzlichen Aktivierungen (ZA) als Zeichen von Kompensation (Abbildung 5.7, Tabelle 5.5). Es konnten keine Regionen bestimmt werden, die erhöhte Aktivierung (EA), zusätzliche (ZD) oder erhöhte Deaktivierung (ED) zeigten.

#### *Zusätzliche Aktivierung (ZA) - Kompensation*

Für die MinA wurde bei den BAD-Patienten ZA im Vergleich zu den gesunden Versuchspersonen im medialen parietalen Kortex, genauer im Gyrus cinguli rechts und Precuneus links, entdeckt.

#### *Reduzierte Aktivierung (RA) - Funktionsverlust*

Für die SGA wurde bei den BAD-Patienten RA bilateral im Gyrus occipitalis medius, im rechten supplementär-motorischen Areal (SMA) und im linken Gyrus postcentralis sowie im Gyrus temporalis superior festgestellt.

Für die StA wurden RA bilateral in den Okzipitallappen, im linken Gyrus fusiformis und rechtem Gyrus temporalis medius gefunden. Des Weiteren wurde signifikante RA im postzentralen Kortex und im inferioren und mittleren Frontallappen der linken Hemisphäre entdeckt.

Während der MinA wurde RA in den beiden Okzipitallappen gefunden. Ähnlich wie bei der StA wurde RA im linken Gyrus fusiformis festgestellt.

#### *Reduzierte Deaktivierung (RD) - Funktionsverlust*

Gebiete mit RD wurden im rechten inferioren Parietallappen für die StA gefunden. Für die MinA wurde RD bilateral im inferioren Parietallappen, den Temporallappenpolen und superioren Frontallappen ebenso wie im rechten Gyrus temporalis medius gefunden.

*Neuronale Korrelate mentaler Uhrzeitrepräsentationen*

Tabelle 5.5

*Zentren der Veränderungen der kortikalen Aktivität bei Patienten mit beginnender Alzheimer-Demenz (BAD) im Vergleich zur Kontrollgruppe (KG)*

A: nicht-visuelle semantische Gedächtnisaufgabe

*Stärkere Aktivität in keiner Region*

<i>Schwächere Aktivität in den Regionen</i>		<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>t-Wert in der KG</i>	<i>t-Wert der Änderung</i>	<i>Interpretation</i>
Gyrus occipitalis medius	RH	25	-98	16	10.54	-4.36	RA
	LH	-14	-101	7	11.69	-4.91	RA
Supplementär-motorisches Areal	RH	6	16	70	9.02	-4.77	RA
Gyrus postcentralis	LH	-29	-32	76	12.34	-5.18	RA
Gyrus temporalis superior	LH	-50	-32	1	11.53	-4.75	RA

B: Stundenzeigeraufgabe

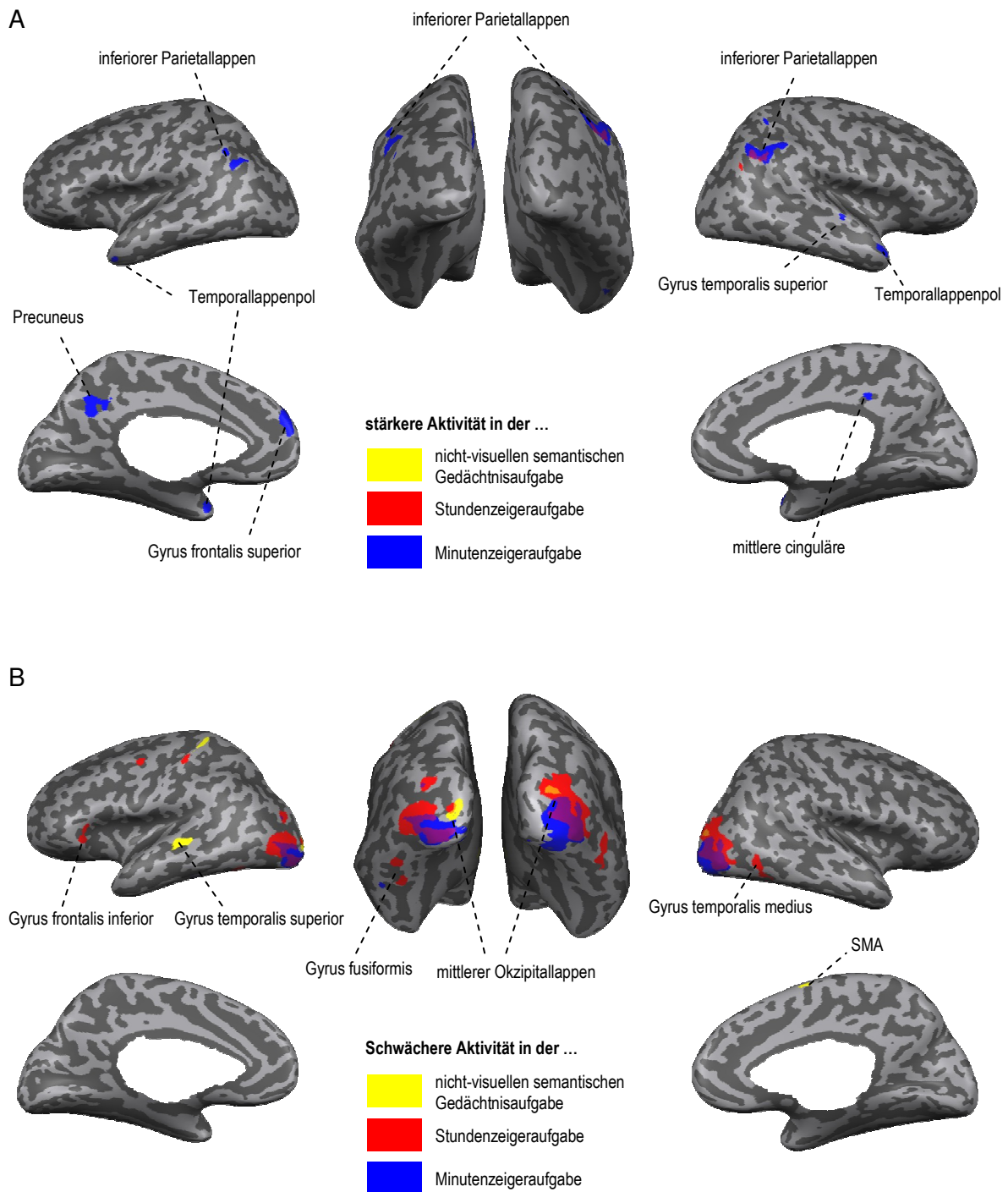
<i>Stärkere Aktivität in den Regionen</i>		<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>t-Wert in der KG</i>	<i>t-Wert der Änderung</i>	<i>Interpretation</i>
Gyrus parietalis inferior	RH	64	-44	49	-7.41	5.15	RD
Gyrus angularis	RH	55	-68	40	-8.20	4.71	RD
<i>Schwächere Aktivität in den Regionen</i>		<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>t-Wert in der KG</i>	<i>t-Wert der Änderung</i>	<i>Interpretation</i>
Gyrus occipitalis medius	RH	37	-77	7	21.34	-5.86	RA
Gyrus occipitalis medius	LH	-45	-92	13	5.91	-5.13	RA
Gyrus occipitalis inferior	LH	-38	-62	-11	16.46	-4.51	RA
Gyrus fusiformis	LH	-38	-41	-20	16.52	-4.72	RA
Gyrus temporalis medius	RH	64	-72	-8	8.94	-4.62	RA
Gyrus postcentralis	LH	-50	-23	61	16.05	-4.75	RA
Gyrus frontalis medius	LH	-38	1	40	16.91	-4.72	RA
Gyrus frontalis inferior, triangularer Anteil	LH	-44	28	-2	9.93	-4.41	RA

C: Minutenzeigeraufgabe

<i>Stärkere Aktivität in den Regionen</i>		<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>t-Wert in der KG</i>	<i>t-Wert der Änderung</i>	<i>Interpretation</i>
Gyrus parietalis inferior	RH	61	-44	52	-5.13	7.27	RD
	LH	-59	-56	53	-5.12	6.76	RD
Temporallappenpol	RH	46	16	-29	-8.14	5.38	RD
	LH	-29	13	-32	-5.13	5.55	RD
Gyrus temporalis medius	RH	67	-14	-11	-4.69	4.83	RD
Medialer Gyrus frontalis superior	LH	-5	61	25	-7.30	5.06	RD
Gyrus frontalis superior	RH	13	49	49	-7.16	4.40	RD
Mediale Gyrus cinguli	RH	7	-29	43	-2.26	4.50	ZA
Precuneus	LH	-11	-53	37	-0.41	5.38	ZA
<i>Schwächere Aktivität in den Regionen</i>		<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>t-Wert in der KG</i>	<i>t-Wert der Änderung</i>	<i>Interpretation</i>
Gyrus occipitalis medius	RH	40	-83	-2	22.39	-5.42	RA
Gyrus occipitalis medius	LH	-51	-89	7	5.81	-5.11	RA
Gyrus occipitalis inferior	LH	-26	-98	-5	15.76	-5.43	RA
Gyrus fusiformis	LH	-44	-41	-30	9.71	-6.14	RA

*Anmerkungen:* RH = rechte Hemisphäre; LH = linke Hemisphäre; ZA = zusätzliche Aktivität; RA = reduzierte Aktivität; RD = reduzierte Deaktivierung. Statistische Schwellen für Aktivierung und Deaktivierung in der KG wurden auf  $t > 3.16$  bzw.  $t < -3.16$  gesetzt. Statistische Schwellen für Aktivierungsänderungen der BAD-Patienten im Vergleich zur KG wurden auf  $t > 4.10$  bzw.  $t < -4.10$  gesetzt. Siehe Tabelle 5.2 für weitere Erläuterungen.

## Neuronale Korrelate mentaler Uhrzeitrepräsentationen



**Abbildung 5.7.** Statistische parametrische Karten der Aktivierungsänderungen der Patienten mit beginnender Alzheimer-Demenz (BAD) im Vergleich zur Kontrollgruppe. A: stärkere Aktivierung bei BAD (t-Karten,  $t > 4.1$ ,  $p < .001$ , unkorrigiert). B: schwächere Aktivierung bei BAD (t-Karten,  $t < 4.1$ ,  $p < .001$ , unkorrigiert). SMA = supplementär-motorisches Areal.

## **5.4 Diskussion**

### **Kortikale Aktivierungsmuster der klinisch unauffälligen Probanden**

Die fMRT-Studie zeigte eine erhebliche Überlappung der kortikalen Aktivierungsmuster während einer nicht-visuellen semantischen Gedächtnisaufgabe (SGA) und zweier uhrenspezifischer Aufgaben (StA, MinA). Das gemeinsam aktivierte Netzwerk umfasst große Bereiche des intraparietalen, inferior-temporalen und okzipitalen Kortex und entspricht in großen Teilen den ventralen und dorsalen visuellen Projektionssystemen. Das dorsale System verarbeitet visuelle Information zum Zwecke der visuell-geleiteten Planung und Ausführung von Handlungen, das ventrale System dient der Objekterkennung und semantischen Verarbeitung (Milner & Goodale, 2008; Ungerleider & Haxby, 1994).

Erwartungsgemäß bewirkte die MinA eine stärkere Aktivierung von Regionen des Parietallappens, die mit Prozessen des visuell-räumlichen Vorstellungsvermögens assoziiert sind (Goebel, Linden, Lanfermann, Zanella & Singer, 1998; Trojano et al., 2002). Signifikant stärkere Aktivierung während der SGA im Vergleich zu den Uhrenaufgaben wurde im superioren temporalen Kortex detektiert, deutlicher ausgeprägt in der linken Hemisphäre. Es ist bekannt, dass der superiore Temporallappen für die Sprachverarbeitung und Repräsentation von semantischem konzeptuellen Wissen essentiell ist (Martin & Chao, 2001; Patterson, Nestor & Rogers, 2007; Poeppel & Hickok, 2004; Thompson-Schill, 2003).

Die Deaktivierungsmuster während der Aufgaben umfassten mediale frontale sowie mediale und laterale parietale Regionen ebenso wie die Temporallappenpole. Diese Regionen sind oft beschrieben worden als Teile des Default-Netzwerks für Aufgaben, die nach außen gerichtete Aufmerksamkeit und zielgerichtetes Verhalten verlangen (Buckner et al., 2008; Gusnard, Raichle & Raichle, 2001). Man nimmt an, dass die Deaktivierung die Suppression von aufgabenirrelevanten Prozessen widerspiegelt und damit zur erfolgreichen Bewältigung der Aufgaben beiträgt. Diese Inhibitionssprozesse scheinen bei MCI- und AD-Patienten schon früh im Krankheitsverlauf beeinträchtigt zu sein (Wermke et al., 2008). Interessanterweise zeigten die Deaktivierungsmuster in der gegenwärtigen Studie aufgabenspezifische Unterschiede. Eine Deaktivierung von Gebieten des parietalen Kortex konnte besonders während der SGA sowie der StA und in den Temporallappenpolen während der MinA entdeckt werden. Die Ursachen für diese Unterschiede sind ungeklärt und könnten Gegenstand künftiger Studien werden.

### **Kortikale Aktivierungsänderungen bei MCI und Alzheimer-Demenz**

Für die MCI-Patienten konnte nur eine einzige Region bestimmt werden, die eine im Vergleich zur KG reduzierte Aktivität zeigte. Dabei handelte es sich um eine Region auf dem Gyrus temporalis medius (GTM). Interessanterweise zeigte diese GTM-Region in der KG eine stärkere Aktivität während der MinA als während der SGA. Es gibt Hinweise, dass der rechte GTM bei der Transformation zwischen den bildhaften und lexikalischen Formen der mentalen Repräsentation eines Objekts involviert ist (Sevostianov et al., 2002). Diese Aktivität während der MinA ist möglicherweise essentiell für die mentale Transformation der verbalen Angabe einer Uhrzeit, z. B. „5 nach 10 Uhr“, in das mentale Abbild einer analogen Uhr, die diese Uhrzeit zeigt. Bei den BAD-Patienten wurde eine reduzierte Aktivierung etwas weiter anterior im rechten GTM während der StA gefunden. Diese Aktivierungsänderungen widerspiegeln möglicherweise Beeinträchtigungen der Fähigkeit, mental zwischen verbal-präsentierten Uhrzeitangaben und bildhaften Vorstellungen der jeweiligen Uhr zu transformieren.

Hypometabolismus ist in früheren Untersuchungen bei MCI im Hippokampus (de Leon et al., 2001; Mosconi et al., 2005), im posterioren cingulären Kortex (Herholz et al., 2002; Minoshima et al., 1997) und in limbischen Gebieten (Nestor, Fryer, Smielewski & Hodges, 2003) entdeckt worden. Die Aktivierungsreduktion im GTM bei MCI-Patienten während der MinA könnte ebenfalls eine frühe Beeinträchtigung der neuronalen Integrität in dieser Region anzeigen. Chételat et al. (Chételat et al., 2005) konnte in einer Längsschnittstudie unter Nutzung der voxel-basierten Morphometrie einen signifikant größeren Verlust an grauer Substanz innerhalb des GTM bei MCI-Patienten nachweisen, die zu AD konvertierten als bei MCI-Patienten, die keine AD entwickelten. In einer kürzlich publizierten Studie mit voxel-basierter Morphometrie konnte Thomann et al. (2008) bei MCI- und BAD-Patienten einen Zusammenhang zwischen UZT-Leistung und einer Atrophie im rechten GTM und Gyrus supramarginalis sowie im linken Temporallappen finden.

Für die SGA und StA konnten bei den MCI-Patienten zusätzliche Aktivierungen als Zeichen einer qualitativen Kompensation im Okzipitallappen- und lateralen parietalen Kortex nahe des Default-Netzwerkes, stärker ausgeprägt in der rechten Hemisphäre, bestimmt werden. Überdies aktivierte die StA zusätzlich bilateral Regionen der Insel und des Rolandischen Operculum. Kürzlich hatte Poettrich et al. (2009) bei MCI-Patienten Aktivierungsänderungen im neuronalen Netzwerk des deklarativen Langzeitgedächtnis beschrieben. Die Patienten unterschieden sich signifikant von gleichaltrigen Kontrollpersonen hinsichtlich der neuronalen Aktivität im rechten parietalen Kortex und bilateral im Precuneus. Da der Gedächtnisabruf

bei den Patienten noch unbeeinträchtigt schien, nahmen Peottrich et al. (2009) an, dass die Unterschiede im Aktivierungsmuster der MCI-Gruppe eine funktionelle Umorganisation als kompensatorische Reaktion auf eine Schädigung der für das Gedächtnis bedeutsamen Strukturen widerspiegeln. Analog dazu kann angenommen werden, dass die zusätzlichen Aktivierungen bei den MCI-Patienten in der vorliegenden Studie die Rekrutierung zusätzlicher neuronaler Ressourcen reflektieren, die notwendig waren, um die Bearbeitung der Uhrenaufgaben zu ermöglichen.

Während der Uhrenaufgaben wurde bei der MCI-Gruppe eine reduzierte Deaktivierung des Default-Netzwerkes beobachtet. Während der StA wurden schwächere Deaktivierungen im inferioren parietalen und superioren occipitalen Kortex der rechten Hemisphäre und im medialen Frontallappen der linken Hemisphäre gefunden. Für die MinA wurde reduzierte Deaktivierung in medialen Gebieten des linken Frontallappens entdeckt. Beeinträchtigung bei der Suppression aufgabenirrelevanter Regionen kann demnach bereits im MCI-Stadium nachgewiesen werden (Wermke et al., 2008).

Trotz der beschriebenen Aktivierungsänderungen unterschieden sich die Leistungen der MCI-Patienten in keiner der drei Aufgaben von den KG-Versuchspersonen.

Die Leistung der BAD-Gruppe in der SGA unterschied sich nicht signifikant von den Ergebnissen der KG und MCI-Patienten. Reduzierte Aktivierungen, die mit hoher Wahrscheinlichkeit Folgen neurodegenerativer Prozesse sind, wurden bilateral im Okzipitallappen, ebenso wie im rechten Frontallappen, im linken postzentralen und superioren temporalen Kortex entdeckt. Der Verlust neuronaler Funktion geht offensichtlich neuropsychologischen Beeinträchtigungen voraus.

Im Gegensatz zur SGA zeigten die BAD-Patienten bei den uhrenspezifischen Aufgaben deutlich schlechtere Leistungen als die KG. Die reduzierte Verhaltensleistung wurde von einer signifikant reduzierten Aktivierung in Regionen des Okzipitallappens begleitet, die essentiell für die basale visuelle Verarbeitung sind (Grill-Spector & Malach, 2004).

Des Weiteren wurde eine reduzierte Aktivierung im Gyrus fusiformis der linken Hemisphäre für beide Uhrenaufgaben entdeckt. Es wird angenommen, dass ventrale und laterale Regionen des posterioren temporalen Kortex für die konzeptuelle Repräsentation und Verarbeitung visueller Information verantwortlich sind (Thompson-Schill, 2003). Der linke Gyrus fusiformis scheint besonders für die konzeptuelle Verarbeitung von Bildern und Wörtern wichtig zu sein (Martin & Chao, 2001). In Übereinstimmung mit diesen Beobachtungen deuten unsere Daten darauf hin, dass der linke Gyrus fusiformis für die konzeptuelle Verarbeitung von bildhaften Uhrzeitdarstellungen sein könnte. Interessanterweise zeigte Caroli et

al. (2007) in einer SPECT-Studie, dass Patienten mit amnestischer MCI, die im weiteren Verlauf eine AD entwickelten, eine Hypoperfusion in dieser Region zeigten.

Stärkere Aktivierungen der BAD-Patienten im Vergleich zur KG wurden während der MinA im linken Precuneus und rechts weiter anterior im cingulären Kortex gefunden. Die stärkeren Aktivierungen zeigen vermutlich einen kompensatorischen Mechanismus an. Es gibt Hinweise, dass Anteile des Precuneus bei der Verarbeitung abstrakter mentaler Bilder eine Rolle spielen (Cavanna & Trimble, 2006; Gardini, De Beni, Cornoldi, Bromiley & Venneri, 2005). Es kann daher spekuliert werden, dass ein gestörter Zugriff auf semantisches Wissen über die Funktion der Uhrzeiger als Folge von neurodegenerativen Prozessen im Gyrus fusiformis mit größerer Anstrengung einher geht, sich eine Uhr mental vorzustellen, was wiederum von zusätzlicher Aktivität im Precuneus begleitet ist.

Hinsichtlich des Default-Netzwerkes wurde bei den BAD-Patienten für die MinA signifikant reduzierte Deaktivierung bilateral in Gebieten des parietalen Kortex, der Temporalappenpolen und des medialen superioren Frontallappens gefunden. Für die StA wurde reduzierte Deaktivierung im rechten Parietallappen entdeckt. Beeinträchtigte kreuz-modale Hemmung trägt vermutlich zu der reduzierten Leistung bei den jeweiligen Aufgaben bei.

### **Zusammenfassung**

Die drei Aufgaben der vorgestellten Studie aktivierten Regionen des posterior-parietalen, inferior-temporalen und okzipitalen Kortex entlang der dorsalen und ventralen visuellen Projektionssysteme. Für die SGA konnte spezifische Aktivität im superioren temporalen Kortex festgestellt werden, der mit Sprachverständnis und semantischem konzeptuellem Wissen assoziiert ist, während besonders für die MinA erhöhte Aktivität im parietalen Kortex entdeckt wurde, der beim räumlichem Vorstellungsvermögen beteiligt ist. Das Default-Netzwerk umfasste Regionen des medialen Frontallappens, Anteile des posterioren cingulären und lateral parietalen Kortex sowie die Temporallappenpole.

Es konnten keine signifikanten Leistungsunterschiede zwischen der KG und den MCI-Patienten bestimmt werden. Hinweise für einen funktionellen Verlust innerhalb des aufgabenrelevanten Netzwerks gab es lediglich für den rechten GTM während der MinA. Möglicherweise drückt sich dieser Funktionsverlust in einer verminderten Fähigkeit aus, die sprachlich encodierte Minutenangabe in eine bildhafte Repräsentation einer Uhr zu konvertieren.

Bei den MCI-Patienten konnte während beider Uhrenaufgaben in einigen Regionen des Default-Netzwerks eine reduzierte Deaktivierung beobachtet werden. Zusätzliche Aktivierungen wurden in Gebieten des Okzipital- und Parietallappens entdeckt, hauptsächlich in der



rechten Hemisphäre für die SGA und StA ebenso wie bilateral in der Insel und Rolandischen Operculum für die StA. Die Beobachtungen können als Rekrutierung von zusätzlichen neuronalen Ressourcen interpretiert werden, die neurodegenerative Prozesse auszugleichen versuchen.

Die Aussagekraft dieser Studie ist durch den Umstand begrenzt, dass noch nicht untersucht werden konnte, welche der MCI-Patienten tatsächlich eine AD entwickeln. Jeder der MCI-Patienten erfüllte die Kriterien einer amnestischen MCI. Aufgrund der epidemiologischen Daten kann erwartet werden, dass sich bei ungefähr 80 % dieser Patienten innerhalb der nächsten 6 Jahre eine AD entwickeln wird. Eine Längsschnittstudie könnte der nächste Schritt sein, um zu zeigen, bei welchen MCI-Patienten sich eine AD entwickelte und inwieweit sich die fMRT-Aktivierungsmuster der Konvertierten im Vergleich zu den Nichtkonvertierten unterscheiden.

Während die BAD-Patienten bei der SGA reduzierte Aktivierung in aufgabenrelevanten Regionen ausgleichen konnten, zeigten sie Leistungsdefizite bei den Uhrenaufgaben, die von reduzierter Aktivierung der beiden Okzipitallappen und des linken Gyrus fusiformis begleitet waren. Der Gyrus fusiformis könnte für die Repräsentation von bildhaften Uhrzeitdarstellungen entscheidend sein. Eine reduzierte Deaktivierung, insbesondere während der MinA, konnte in allen Regionen des Default-Netzwerkes festgestellt werden. Es kann angenommen werden, dass bei fortschreitender Demenzentwicklung der Zugang zur konzeptuellen Repräsentation von Zeitsymbolen sowie die reduzierte Fähigkeit, die Informationsverarbeitung zu fokussieren und aufgaben-irrelevante Prozesse zu inhibieren, zur schlechteren Leistung beitragen. Bei MCI-Patienten kann die Aktivierung von zusätzlichen neuronalen Ressourcen den funktionellen Verlust in aufgaben-relevanten Strukturen kompensieren. Im Gegensatz dazu haben die neurodegenerativen Prozesse bei BAD häufig die semantische Repräsentation von Zeitsymbolen bereits so stark geschädigt, dass der aktive Abruf und die aktive Anwendung des Wissens über die Uhr misslingen. Dies könnte die Schwierigkeiten von BAD-Patienten beim Orientieren des Minutenzeigers beim UZT erklären.

## **5.5 Publikation der Studie**

### **Kongressbeitrag:**

Saur, R., Erb, M., Milian, M., Eschweiler, G. W., Ethofer, T., Grodd, W. & Leyhe, T. (2008).  
Änderungen kortikaler Aktivierungen während des Abrufs mentaler Uhrzeitrepräsentationen bei Patienten mit leichten kognitiven Störungen und beginnender Alzheimer Demenz. *Der Nervenarzt - Abstractband DGPPN Kongress 2008*, 79, 264.

### **Zeitschriftenartikel:**

Leyhe, T., Erb, M., Milian, M., Eschweiler, G. W., Ethofer, T., Grodd, W. & Saur, R. (2009).  
Changes in Cortical Activation during Retrieval of Clock Time Representations in Patients with Mild Cognitive Impairment and Early Alzheimer's Disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 27, 117-132.

## **6 Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Demenz-Status und kortikaler Aktivität beim Uhrenablesen**

### **6.1 Theoretischer Hintergrund**

Funktionelle Bildgebungsverfahren, wie die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) oder die funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie (fMRT), können helfen, die pathologischen Prozesse von Demenzerkrankungen zu verstehen. Die leichte kognitive Störung (Mild Cognitive Impairment, MCI), besonders der amnestische Subtyp, wird als Vorläufer der Alzheimer-Demenz (AD) betrachtet. Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass die typische Rate, mit der amnestische MCI-Patienten zu AD konvertieren, 10 % bis 15 % pro Jahr beträgt (Petersen & Negash, 2008). Es kann angenommen werden, dass der kognitive Abbau bei betroffenen Patienten monoton fallend von MCI nach AD verläuft. Dementsprechend erscheint es sinnvoll anzunehmen, dass diesen kognitiven Veränderungen ein monotoner Zerfall der funktionellen und morphologischen Integrität des Nervensystems zu Grunde liegt.

Änderungen in dem vom Blutsauerstoffspiegel abhängigen (Blood Oxygen Level-Dependent; BOLD) Signal in der fMRT können direkt zum funktionellen Zustand des neuronalen Netzwerks in Relation gezogen werden (Dickerson, 2007). Dabei sollte ein höheres Funktionsniveau mit einer höheren BOLD-Antwort verbunden sein. Dementsprechend sollte die zunehmende Schädigung des Nervengewebes bei AD-Patienten von einer gleichförmigen Reduktion der BOLD-Antwort begleitet sein.

Konsistent mit diesen Annahmen, wurde bei AD-Patienten eine reduzierte Aktivierung in den Hippocampi unter Verwendung von Gedächtnisparadigmen gefunden (Dickerson & Sperling, 2008; Machulda et al., 2003; Small, Perera, DeLaPaz, Mayeux & Stern, 1999; Sperling, 2007). Überdies, fand Petrella, Wang et al. (2007) einen monotonen Abfall von fMRT-Aktivierung entlang dem Spektrum von kognitiv unauffällig über MCI nach AD im Hippocampus ebenso wie im Gyrus parahippocampalis und fusiformis bei Verwendung einer Gesichterlernaufgabe.

Allerdings waren einige Untersuchungen nicht nur darin erfolglos, bei Patienten mit MCI eine Aktivitätsreduktion zu zeigen, sondern sie fanden paradoxerweise Aktivierungssteigerungen (Celone et al., 2006; Dickerson et al., 2004; Dickerson et al., 2005; Gronholm, Rinne, Vorobyev & Laine, 2007; Hamalainen et al., 2007; Kircher et al., 2007). Es war vermutet worden, dass diese Hyperaktivierungen eine kompensatorische Rekrutierung neuronaler

Ressourcen zu Beginn der Krankheit widerspiegeln. Sofern Hyperaktivierung bei MCI tatsächlich einen Kompensationsmechanismus widerspiegelt, sollte der Kurs der fMRT-Aktivierung entlang des Kontinuums von kognitiv unauffällig über MCI nach AD keiner monoton fallenden Funktion folgen, sondern einem nichtlinearen Verlauf mit „normaler“ Aktivierung bei gesunden Probanden, Hyperaktivierung bei MCI- und Hypoaktivierung bei AD-Patienten. Celone et al. (2006) fanden tatsächlich Hinweise für einen nichtlinearen Zusammenhang zwischen Demenzstatus und gedächtnisbezogener Aktivität im Hippocampus und funktionell verwandten kortikalen Regionen. Sie verglichen eine Gruppe gesunder Probanden mit zwei Gruppen von weniger oder mehr beeinträchtigten MCI-Patienten sowie einer Gruppe von Patienten mit beginnender Alzheimer-Demenz (BAD). Die stärkste Aktivität wurde in der MCI-Gruppe mit weniger starken kognitiven Beeinträchtigten gemessen.

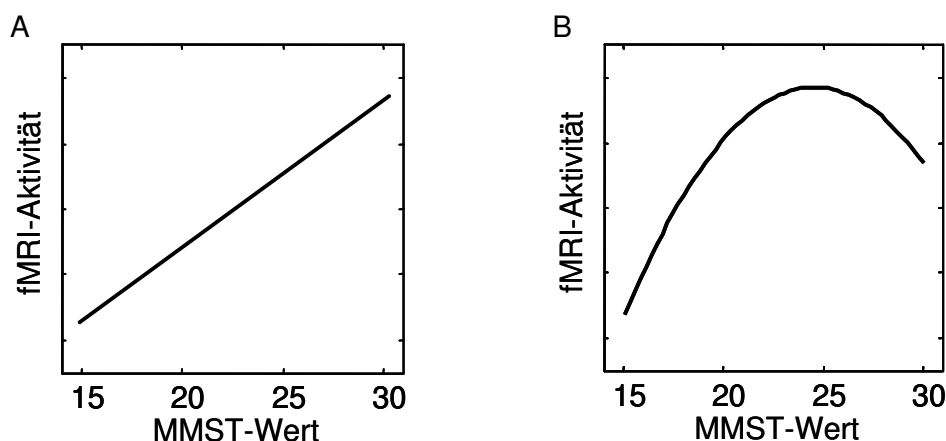
Ziel dieser Studie war die Untersuchung der Variation der fMRT-Aktivität entlang der Progression von kognitiv unauffällig über MCI nach AD beim Uhrenablesen. In der in Kapitel 4 vorgestellten neuropsychologischen Untersuchung konnte gezeigt werden, dass im Frühstadium der AD Defizite in Uhrentests wesentlich auf einen mangelhaften Zugriff auf semantisch-visuelles Wissen zurückgeführt werden kann. Konsistent mit dieser Annahme konnte in der vorangegangenen fMRT-Studie (Kapitel 5) gezeigt werden, dass die mentale Repräsentation der Orientierung des Minutenzeigers mit einer erhöhten Aktivität des Gyrus fusiformis einher geht, einer Region, die mit der neuronalen Repräsentation visueller Eigenschaften von Objekten assoziiert ist (Martin, 2007). Für die Patientengruppen fanden wir analoge Leistungs- und Aktivierungsmuster wie Celone et al. (2006), Dickerson et al. (2005) und Sperling (2007) für Gedächtnisaufgaben: Die Leistung der MCI-Gruppe beim Vorstellen des Stunden- und Minutenzeigers unterschied sich nicht von der Kontrollgruppe (KG), es fanden sich aber Hinweise auf erhöhte Aktivierungen in verschiedenen Gehirnregionen. BAD-Patienten zeigten eine reduzierte Leistung in beiden Uhraufgaben, begleitet von einer reduzierten Aktivierung in den Okzipitallappen und dem linken Gyrus fusiformis.

Die vorangegangene Verhaltensstudie (Kapitel 4) hatte gezeigt, dass die Fähigkeit zum Uhrenablesen bei MCI-Patienten und bei den meisten Patienten mit BAD bewahrt bleibt. Deshalb konnte angenommen werden, dass die neurodegenerativen Veränderungen im frühen Krankheitsstadium kompensiert werden können. Das Uhrenablesen scheint daher eine geeignete Aufgabe dafür zu sein, die Gehirnregionen zu untersuchen, die von der Demenzentwicklung betroffen und bei der Kompensation beteiligt sind.

In dieser Untersuchung wurde eine Uhren-Ablesen-Aufgabe (UAA) mit einer räumlichen Kontrollaufgabe (RKA) verglichen. Die Subtraktion der Hirnaktivität während der RKA

von der Aktivität während der UAA ermöglichte die Identifikation von kortikalen Regionen, die für das Ablesen von Uhren nötig sind. Dann folgte eine Analyse des Zusammenhangs von Demenzstatus und fMRT-Aktivität in diesen Regionen mit unterschiedlichen Korrelationsmethoden. In einem weiteren Schritt wurde der gesamte Kortex im Hinblick auf Regionen analysiert, die einen Zusammenhang zwischen Demenzstatus und fMRT-Aktivität aufweisen. Operationalisiert wurde der Demenzstatus über den Testwert beim Mini-Mental-Status-Test (MMST). Obgleich der MMST Schwächen hinsichtlich der Testgütekriterien aufweist, hat er sich seit seiner Publikation im Jahr 1975 als das weltweit am meisten angewandte kognitive Testverfahren und der MMST-Wert als häufigster publizierter Index für die Abbildung der Demenzausprägung etabliert (Ashford, 2008).

Im Gegensatz zu den meisten bereits publizierten Studien wurde der Verlauf der Aktivierung in Abhängigkeit von kognitivem Status nicht mittels eines diskreten statistischen Modells für den Vergleich von Patientengruppen untersucht, sondern mittels eines kontinuierlichen statistischen Modells mit kognitivem Status als unabhängige Variable. Dabei wurde die Korrelation zwischen fMRT-Aktivierung und kognitivem Status durch die Anwendung dreier Korrelationsmethoden geprüft: Spearman Rangkorrelation für die Testung eines monotonen Zusammenhangs zwischen kognitivem Abbau und Hirnaktivität, ein lineares Korrelationsmodell für die Überprüfung einer linearen Korrelation zwischen kognitivem Status und neuronaler Funktion, und ein quadratisches Korrelationsmodell, das annimmt, dass die Variation der fMRT-Aktivität in Abhängigkeit des kognitiven Status einer quadratischen Funktion mit der höchsten Aktivierung für MCI-Patienten folgen würde (Abbildung 6.1).



*Abbildung 6.1.* Veranschaulichung der Hypothesen über den Zusammenhang zwischen Hirnaktivität und kognitivem Status, operationalisiert über den Mini-Mental-Status-Test (MMST) Wert. A: Monotone bzw. lineare Korrelation zwischen Hirnaktivität und kognitivem Status. B: Quadratische Korrelation zwischen Hirnaktivität und kognitivem Status.

Auf den Ergebnissen der bisherigen Untersuchungen basierend, ließ sich vermuten, dass das quadratische Modell besser den Kurs der fMRT-Aktivierung in Abhängigkeit des kognitiven Status in aufgabenrelevanten Regionen beschreiben würde.

## **6.2 Methodik**

### *6.2.1 Versuchspersonen*

An der Untersuchung haben 34 rechtshändige Versuchspersonen (18 Frauen, 16 Männer) teilgenommen. Die Gruppen bestanden aus 12 neurologisch und psychiatrisch gesunden Kontrollpersonen (KG), 10 Patienten mit amnestischer MCI (MCI-Gruppe) und 12 Patienten mit beginnender Alzheimer-Demenz (BAD-Gruppe). Die Patienten wurden an der Memory Clinic der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Tübingen rekrutiert. Die Kontrollgruppe bestand aus Verwandten und Bekannten der Patienten.

Diagnosekriterien für MCI und AD sowie das Prozedere der Diagnosestellung entsprachen exakt den Kriterien und der Vorgehensweise der im vorangegangenen Kapitel beschriebenen fMRT- Untersuchung (Kapitel 5.2.1).

Die demographischen Daten und die durchschnittlichen MMST-Werte der drei Gruppen sind in Tabelle 6.1 aufgeführt. Die drei Gruppen unterschieden sich statistisch nicht signifikant hinsichtlich des Alters ( $F[2,31] = 1.309, p = .284$ ), der Ausbildungszeit ( $F[2,31] = 0,038, p = .963$ ) oder der Geschlechtsverteilung ( $\chi^2[2] = 2.267, p = .322$ ). Dagegen unterschieden sich die Gruppen aber hinsichtlich der MMST-Werte ( $F[2,31] = 40.855, p < .001$ ). Der Student-Newman-Keuls-Test bestätigte Gruppenunterschiede hinsichtlich der MMST-Werte in der erwarteten Reihenfolge:  $BAD < MCI < KG$ .

Tabelle 6.1

*Demographische Daten und MMST-Werte der Untersuchungsteilnehmer*

Gruppe	Anzahl (F/M)	Alter	Jahre der Ausbildung	MMST	MMST Spannweite
KG	12 (7/5)	70.0 (5.5)	13.2 (3.3)	29.6 (0.5)	29-30
MCI	10 (3/7)	73.9 (5.8)	13.3 (3.4)	27.8 (1.3)	25-29
BAD	12 (8/4)	71.0 (5.8)	13.5 (2.7)	22.6 (3.0)	17-25

*Anmerkungen:* Angegeben sind Mittelwerte und Standardabweichungen in Klammern. KG = Kontrollgruppe; MCI = Mild Cognitive Impairment; BAD = beginnende Alzheimer Demenz; F = Frauen; M = Männer; MMST = Mini-Mental-Status-Test.

### *6.2.2 MRT-Bildgebung*

Die MRT-Bildgebung erfolgte an einem 1.5 Tesla-Scanner (Siemens Sonata Maestro Class, Erlangen, Deutschland) an der Neuroradiologischen Klinik des Universitätsklinikums Tübingen. Für die funktionelle Bildgebung wurde eine Echo-Planar Imaging (EPI) Sequenz verwendet (Repetitionzeit = 2000 ms; Echozeit = 39 ms; Flipwinkel = 90 Grad). Jedes Messzeitvolumen bestand aus 27 Schichten, die in absteigender Reihenfolge gemessen wurden, eine Auflösung von  $3 \times 3 \text{ mm}^2$ , eine Schichtdicke von 3.6 mm und eine Lücke (Gap) zwischen den Schichten von einem Millimeter aufwiesen.

Zusätzlich zu den funktionellen Bildern wurde eine hochauflösende strukturelle T1-gewichtete Aufnahme des gesamten Gehirns gemacht. Dazu wurde eine MRAGE- (Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo) Sequenz gemessen mit einer Voxelgröße von  $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$  (field of view = 256; Repetitionzeit = 1300 ms; Inversionszeit = 660; Echozeit = 3.19 ms).

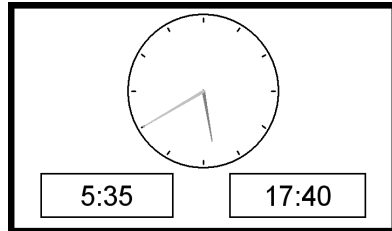
### *6.2.3 Experimentelles Paradigma*

Die Versuchspersonen hatten zwei unterschiedliche Aufgaben zu bearbeiten (Abbildung 6.2): eine Uhren-Ablesen-Aufgabe (UAA) und eine räumliche Kontrollaufgabe (RKA). Die Aufgaben wurden visuell präsentiert. Bei der UAA musste die Versuchsperson Uhrzeiten ablesen, die über eine analoge Uhr präsentiert wurden, und sich entscheiden, welche von zwei Lösungen korrekt war, die rechts und links im unteren Teil des Schirms präsentiert waren. Während der RKA hatte die Versuchsperson zu entscheiden, in welche Richtung der längere Uhrzeiger zeigte - ob er nach rechts oder links oder ob er nach oben oder unten zeigte. Während der fMRT-Sessions antworteten die Versuchspersonen, indem sie mit dem rechten Daumen eine rechte oder linke Taste entsprechend der gewählten Antwort drückten.

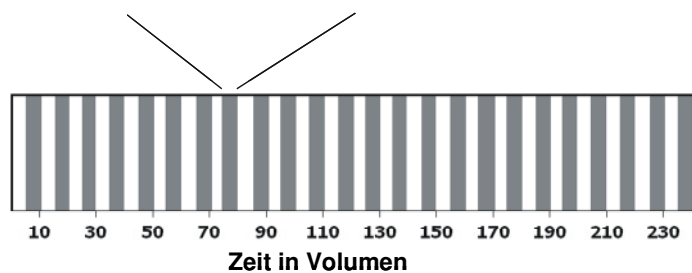
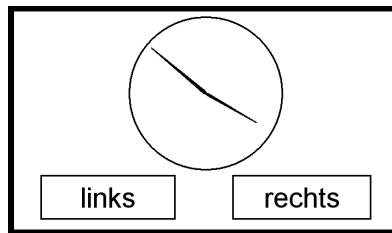
Um das Verständnis der Aufgaben sicherzustellen, wurden die Probanden vor den fMRT-Messungen gebeten, die Aufgaben außerhalb des Scanners zu üben. Um zu vermeiden, dass die Patienten durch die unterschiedlichen Aufgaben verwirrt werden, wurden die beiden Aufgabentypen in separaten fMRT-Sessions präsentiert. Vor jedem Messdurchlauf wurde die folgende Aufgabe erneut durch die Bearbeitung dreier Beispiele geübt. In jedem Messdurchlauf wurden 24 Trials entsprechend einem ereignis-korrelierten Designs präsentiert. Jeder Trial startete mit einer kurzen Präsentation (500 ms) eines Fixationspunktes. Dann wurden die Frage und zwei mögliche Antworten für 10 Sekunden präsentiert (Abbildung 6.2). Innerhalb dieser Zeitspanne sollten sich die Versuchspersonen für eine der gezeigten Lösungen ent-

scheiden und den entsprechenden Antwortknopf drücken. Nach einem gejitterten Intertrialintervall von 8 bis 12 Sekunden startete der nächste Trial.

**A: Uhren-Ablesen-Aufgabe (UAA)**



**B: Räumliche Kontrollaufgabe RKA)**



**C: Zeitverlauf der Ereignisse in jeder fMRI-Session**

*Abbildung 6.2.* Präsentation der Aufgaben. Die Aufgaben wurden visuell präsentiert. Dabei wurden jeweils eine korrekte und eine falsche Lösung angeboten. A: Uhren-Ablesen-Aufgabe. B: Räumliche Kontrollaufgabe. C: Zeitverlauf der Reizpräsentation in einer fMRT-Session.

#### *6.2.4 Analyse der Verhaltensdaten*

Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der Anzahl korrekter Lösungen und Reaktionszeiten wurden mit zweifaktoriellen Varianzanalysen analysiert mit Gruppe (KG, MCI, BAD) als Between-Faktor und Aufgabe (UAA, RKA) als Within-Faktor. Für Post-hoc-Vergleiche wurde der Student-Newman-Keuls-Test eingesetzt.



### *6.2.5 Analyse der MRT-Daten*

Die Vorverarbeitung der fMRT-Datensätze einschließlich Bewegungskorrektur, Slice-Time-Correction und Koregistrierung zum individuellen anatomischen Datensatz, ebenso wie die Normalisierung zum Standardhirn des Montreal Neurological Institute (MNI) und die räumliche Glättung mittels Gauß-Filter (FWHM [full width at half maximum] = 12 mm) erfolgte mit der Software SPM5 (SPM = statistical parametric mapping; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>). Während für die statistische Analyse ebenfalls SPM5 eingesetzt wurde, erfolgte die Visualisierung der Aktivierungskarten mit der Software Brain-Voyager QX (Brain-Innovation, Maastricht).

Auf der ersten Stufe der Analyse wurden für jede Versuchsperson separat die Parameter in Form von Beta-Werten für die aufgabenbezogene Gehirnaktivierung bei der UAA und RKA mit einem allgemeinen linearen Modell geschätzt. Dazu wurden jeweils zwei Prädiktoren eingesetzt: der erste Prädiktor modellierte die BOLD-Antwort auf die entsprechende Enkodier- und Entscheidungsphasen, während der zweite Prädiktor die Antwortphasen modellierte. Generiert wurden die Prädiktoren, indem die Zeitverläufe der Ereignisse als Boxcar-Funktion (Wert „1“ für die Zeitpunkte der Enkodierung-/Entscheidungsphase bzw. Antwortphase, Wert „0“ für die Zeitpunkte, die nicht in diese Zeitabschnitte gefallen sind und als Baseline fungieren) modelliert und mit einer kanonischen hämodynamischen Antwort-Funktion konvolviert wurden. Für die Parameterschätzung wurden die fMRT-Zeitverläufe mittels der session-spezifischen Grand Mean Scaling Prozedur normalisiert (Andersson, Ashburner & Friston, 2001). Bei den Gruppenanalysen auf zweiter Stufe der statistischen Analyse gingen jeweils die mittleren Beiträge beider Prädiktoren ein.

Als Grundlage für die Interpretation der Aktivierungsänderungen der Patienten wurde die kortikale Hirnrinde der KG, wie in Kapitel 5.2.4 (Tabelle 5.2.) beschrieben, als aufgabenrelevant, neutral oder default klassifiziert. Dazu wurde die Aktivierung während der UAA und RKA mit der jeweiligen Baseline kontrastiert und die aktiven und deaktivierten Regionen bestimmt. Für diese Klassifizierung wurden die statistischen Schwellen für die Aktivierungskarten entsprechend einer False Discovery Rate (FDR) von  $q = .05$  gesetzt (Genovese et al., 2002). Dabei wurde das Verfahren für multiple Aktivierungskarten angewendet (<http://www.sph.umich.edu/~nichols/FDR/>).

Danach wurde in der KG die aufgabenspezifische Gehirnaktivierung durch die Kontrastierung der Aktivität bei der UAA mit der Aktivität bei der RKA bestimmt. Das Alpha-fehlerniveau wurde dabei auf  $p = .001$  (unkorrigiert) gesetzt. Basierend auf diesen aufgaben-

spezifischen Aktivierungskarten wurden Region-of-Interests (ROI) definiert, indem jeweils die aktivsten Volumina von  $100 \text{ mm}^3$  um die Aktivierungsspitzen mittels einer selbst entwickelten Software (Brain Mapper's Toolbox) automatisch identifiziert wurden.

Im nächsten Schritt wurde der Zusammenhang von kognitivem Status und fMRT-Aktivität in den im voran gegangenen Schritt definierten aufgabenspezifischen ROIs getestet. Dabei wurden die Parameterschätzungen (Beta-Werte) aller Versuchspersonen berücksichtigt. Diese ROI-Analysen umfassten eine Spearman Rangkorrelationsanalyse sowie eine lineare und eine quadratische Korrelationsanalyse, die monotone, lineare und quadratische Korrelationen zwischen MMST-Werten und den jeweiligen BOLD-Antworten in den kortikalen ROIs abbilden sollten.

Schließlich wurden die monotonen, linearen und quadratischen Korrelationsmodelle auf die ganze Hirnrinde angewandt. Es wurden ROIs für die kortikalen Regionen definiert, die Rang-, lineare oder quadratische Korrelationen zwischen MMST-Werten und BOLD-Antworten zeigten. Das Alpha-Fehlerniveau wurde dabei auf  $p = .001$  gesetzt (unkorrigiert). Für diese ROIs wurden wiederum die drei unterschiedlichen Korrelationsanalysen berechnet. Die Hirnaktivierungsmuster wurden mittels statistischer parametrischer Karten der t- bzw. F-Werte illustriert, die auf die entfalteten Hirnrinden des MNI-Standard-Hirns projiziert wurden. Aktivierungs-Lokalisationen wurden in MNI-Koordinaten beschrieben und automatisch basierend auf der anatomischen Parzellierung des MNI-Gehirns etikettiert (Tzourio-Mazoyer et al., 2002).

## **6.3 Ergebnisse**

### *6.3.1 Verhaltensdaten*

Zweifaktorielle Varianzanalysen der Anzahl korrekter Antworten mit Gruppe (KG, MCI, BAD) als Between-Faktor und Aufgabe (UAA, RKA) als Within-Faktor zeigten einen signifikanten Gruppeneffekt ( $F[2, 31] = 9.486, p < .001$ ) und einen signifikanten Aufgabeneffekt ( $F[1, 31] = 24.236, p < .001$ ), aber keinen signifikanten Interaktionseffekt ( $F[2, 31] = 3.105, p = .059$ ).

Der Student-Newman-Keuls-Test zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen der KG und den MCI-Patienten hinsichtlich der Leistung in beiden Aufgaben. Im Gegensatz dazu wählten BAD-Patienten signifikant häufiger falsche Lösungen im UZT und in der RKA als die KG und die MCI-Patienten (Abbildung 6.3A).

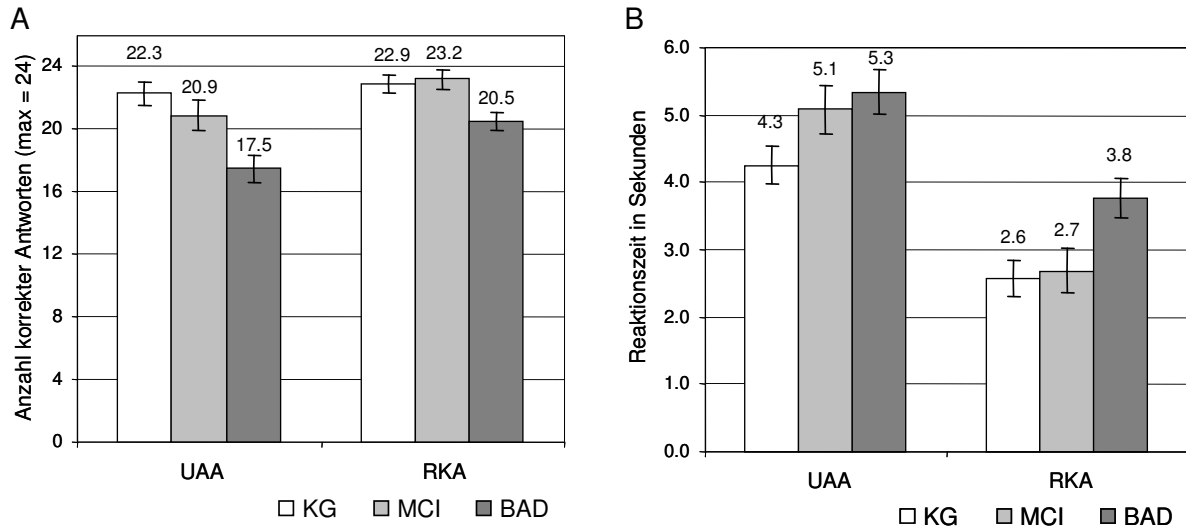


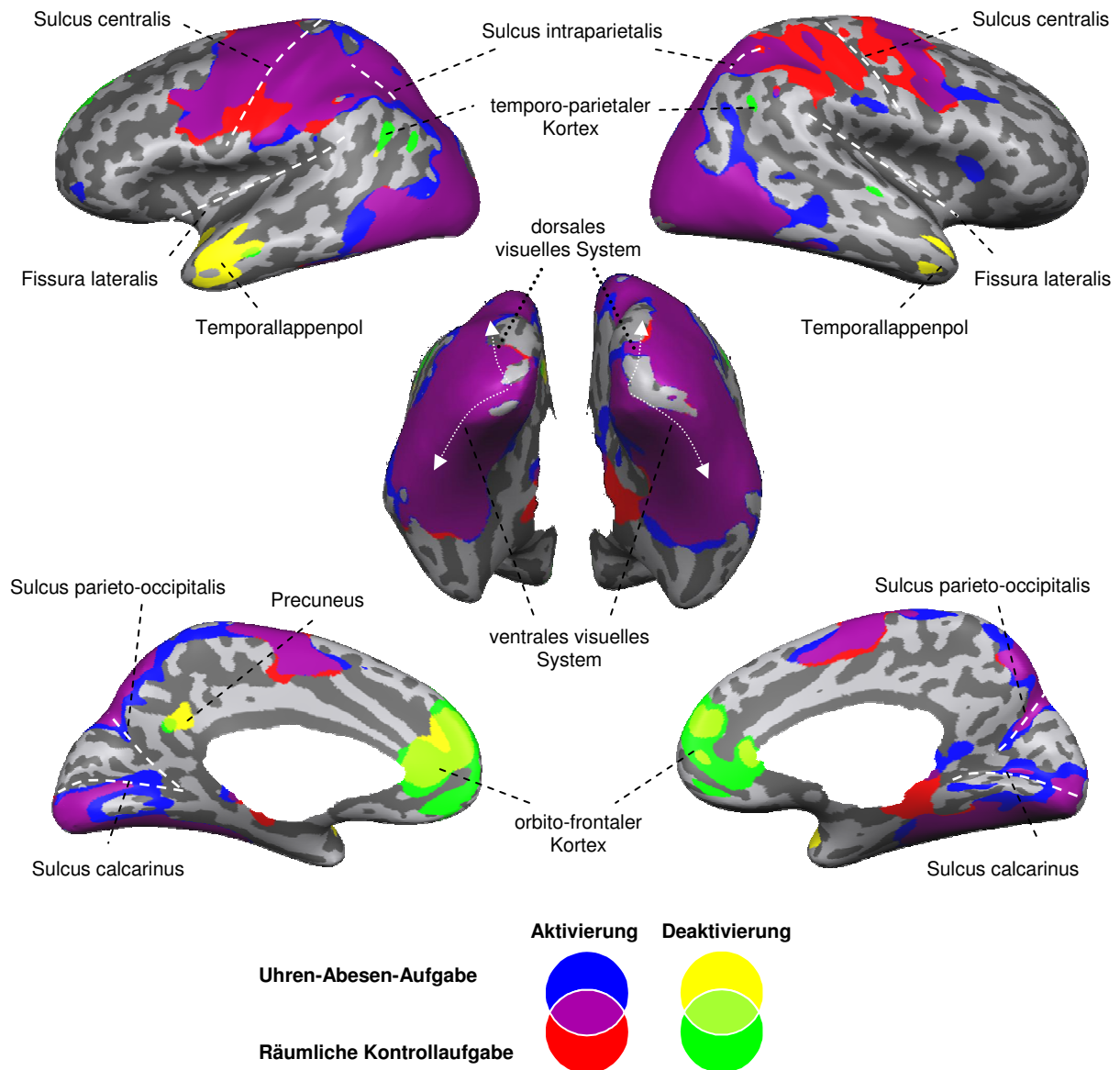
Abbildung 6.3. Verhaltensdaten. Durchschnittliche Leistung der Kontrollgruppe (KG), Patienten mit MCI und beginnender Alzheimer-Demenz (BAD), operationalisiert durch die Anzahl korrekter Lösungen (A) und Reaktionszeit (B), in der Uhren-Ablesen-Aufgabe (UUA) und der räumlichen Kontrollaufgabe (RKA). Die Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler des Mittelwerts.

Eine zweifaktorielle Varianzanalyse der Reaktionszeiten mit Gruppe (KG, MCI, BAD) als Between-Faktor und Aufgabe (UAA, RKA) als Within-Faktor zeigte einen signifikanten Gruppeneffekt ( $F[2, 31] = 5.977, p < .01$ ) und einen signifikanten Aufgabeneffekt ( $F[1, 31] = 120.293, p < .001$ ). Der Interaktionseffekt war wiederum nicht signifikant ( $F[2, 31] = 2.118, p = .137$ ). Der Student-Newman-Keuls-Test ergab, dass sich die MCI-Gruppe in den Reaktionszeiten nicht signifikant von der KG unterschied. Die BAD-Gruppe unterschied sich zwar signifikant von der KG, nicht aber von der MCI-Gruppe (Abbildung 6.3B).

### 6.3.2 fMRT-Daten

#### Hirnaktivierungsmuster bei gesunden Kontrollpersonen

Abbildung 6.4 zeigt die Aktivierungsmuster für die zwei Aufgaben in Form überlappender t-Wert-Karten, die auf die entfalteten Kortizes des MNI-Hirns projiziert wurden. Die statistische Schwelle wurde entsprechend einer FDR von  $q = .05$  auf  $p < .017$  gesetzt, was einem t-Wert von 2.68 entspricht.



*Abbildung 6.4.* Statistische Karten der Haupteffekte in der Kontrollgruppe, projiziert auf die entfalteten Kortizes des Standardhirns des Montreal Neurological Institute. Die False Discovery Rate  $q = .05$  korrespondierte mit  $t > 2.68$  bzw.,  $t < -2.68$  und einem  $p < .017$ .

Überlappende Aktivierungen wurden für große Gebiete des Neokortex gefunden. Aktivierungs-Zentren konnten innerhalb des ventralen Okzipitallappens und inferior-temporalen Neocortex bestimmt werden, die zum ventralen visuellen Projektionssystem gehören, sowie im dorsalen Okzipitallappen und intraparietalen Kortex – Regionen, die zum dorsalen visuellen Projektionssystem gehören. Überdies fanden wir überlappende Aktivität in Teilen des sensorischen und motorischen Systems im prä- und postzentralen Kortex. Hinweise für Deak-

tivierungen während beider Aufgaben wurden in großen Regionen des medialen Frontallappens und im linken Precuneus gefunden. Die UAA provozierte Deaktivierung zusätzlich bilateral in den Temporallappenpolen und die RKA bilateral im temporo-parietalen Kortex (Abbildung 6.4).

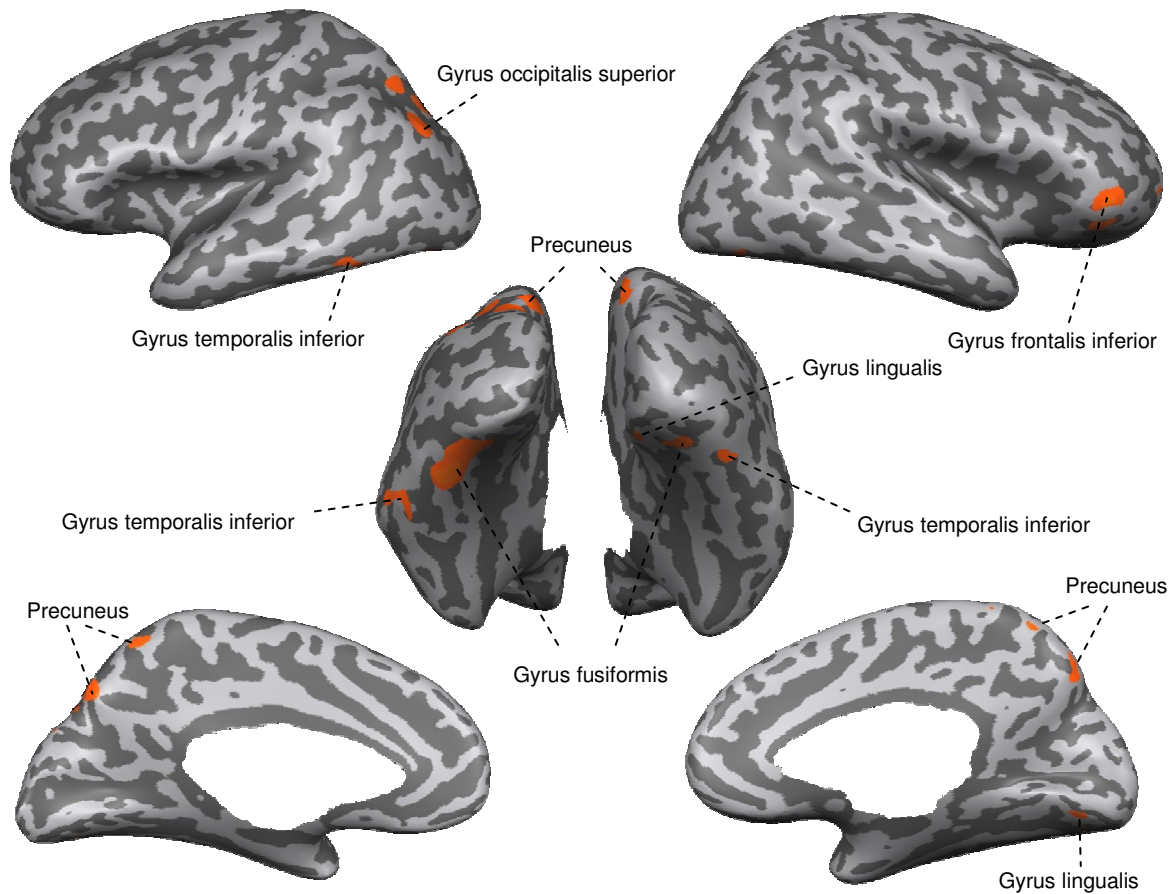
Das aufgabenspezifische Aktivierungsmuster für die UAA wurde bestimmt, indem die Hirnaktivierung während der UAA mit der Aktivierung während der RKA kontrastiert wurde (Abbildung 6.5, Tabelle 6.2). Wir entdeckten signifikant stärkere Aktivierungen für die UAA im Gyrus fusiformis, in dorsalen Bereichen des Precuneus und bilateral im inferior-temporalen Kortex. Des Weiteren fanden wir stärkere Aktivierungen im rechten Gyrus frontalis inferior und rechten Gyrus lingualis, ebenso wie im linken superioren Okzipitallappen. Ein spezifisches Aktivierungsmuster für die RKA im Vergleich zur UAA konnte nicht entdeckt werden.

Tabelle 6.2

*Kortikale Regionen, die eine stärkere Aktivität während der Uhrenablesen-Aufgabe als bei der räumlichen Kontrollaufgabe zeigten*

<i>Region</i>		<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>t-Wert</i>
Gyrus fusiformis	RH	39	-79	-15	4.45
	LH	-35	-70	-15	6.52
Gyrus temporalis inferior	RH	46	-66	-21	4.42
	LH	-51	-56	-15	4.84
Gyrus lingualis	RH	23	-83	-2	4.63
Gyrus occipitalis superior	LH	-28	-69	41	4.77
Precuneus	RH	3	-80	46	6.44
	LH	-2	-80	46	6.47
Precuneus	RH	3	-48	68	4.77
	LH	-1	-48	68	5.11
Gyrus frontalis Inferior, orbitaler Anteil	RH	47	38	-11	5.99

*Anmerkungen:* RH = rechte Hemisphäre; LH = linke Hemisphäre.



*Abbildung 6.5.* Die statistischen Karten zeigen die kortikalen Regionen, die bei der Kontrollgruppe eine stärkere Aktivität während der Uhren-Ablesen-Aufgabe als bei der räumlichen Kontrollaufgabe zeigten. Die statistische Schwelle wurde auf  $p < .001$  ( $t > 4.1$ ) gesetzt. Die Karten wurden auf das Standardhirn des Montreal Neurological Institute projiziert.

### **Änderungen von kortikaler Aktivierung in Abhängigkeit des kognitiven Status**

Der Zusammenhang von kognitivem Status, operationalisiert über den MMST-Wert, und kortikaler Aktivierung wurde zunächst in den Regionen untersucht, die eine stärkere Aktivierung beim UAA demonstrierten als bei der RKA (Abbildung 6.6, Tabelle 6.3). Für die UAA folgte die neuronale Aktivität einer quadratischen Funktion in Abhängigkeit des kognitiven Status im linken Gyrus fusiformis und Gyrus temporalis inferior ebenso wie bilateral im Precuneus. Für die RKA konnte ein signifikanter quadratischer Zusammenhang zwischen MMST-Werten und fMRT-Aktivität im linken Gyrus fusiformis, im rechten Gyrus lingualis und rechtes Gyrus temporalis medius beschrieben werden. In diesen Regionen wurden höchs-

te Aktivierungen für Patienten mit MMST-Werten zwischen 24.0 und 25.4 beobachtet (Mittelwert = 24.5). Eine signifikante monotone oder lineare Korrelation zwischen neuronaler Aktivität und MMST-Werten konnte in keiner der UAA-spezifischen kortikalen Regionen gefunden werden.

Mit einer voxelweisen Analyse des gesamten Kortex hinsichtlich der Art und Stärke des Zusammenhangs von kognitivem Status und Stärke der kortikalen Aktivierung konnte kein einziges Cluster bestimmt werden, dass eine signifikante lineare Korrelation aufwies.

Unter Anwendung der Rangkorrelationsanalyse konnten zwei Regionen bestimmt werden, bei der die Aktivität mit abnehmendem kognitivem Funktionsniveau monoton zunahm: eine Region im linken Precuneus für die UAA und eine Region im linken insulären Kortex für die RKA (Tabelle 6.4). In beiden Regionen konnte der Zusammenhang zwischen Aktivität und MMST-Werten aber auch über ein quadratisches Korrelationsmodell erklärt werden.

Signifikante quadratische Zusammenhänge wurden für die UAA im Precuneus bilateral, im rechten Gyrus lingualis und im linken Gyrus temporalis medius und für die RKA im Cuneus bilateral, im rechten Gyrus lingualis und im linken cingulären Kortex entdeckt werden (Abbildung 6.6, Tabelle 6.5). In diesen Regionen hatten die Patienten mit den höchsten Aktivierungen MMST-Werte zwischen 23.9 und 25.4 (Mittelwert = 24.6). Die Regionen im Precuneus und Gyrus lingualis waren in der KG als aktiv klassifiziert worden, alle anderen Regionen als neutral. Keine der Regionen konnte dem Default-Netzwerk zugeordnet werden. Anschließende ROI-Analysen in diesen Regionen zeigten Hinweise für eine weniger starke Rangkorrelation im linken Precuneus, linken Gyrus temporalis medius und mittleren cingulären Kortex.

*Demenz-Status und kortikale Aktivität beim Uhrenablesen*

Tabelle 6.3

*Korrelationsanalysen (Rang-, lineare und quadratische Korrelation) zur Untersuchung des Zusammenhangs von kognitivem Status und Hirnaktivität in kortikalen Gebieten, die eine starke Aktivität in der Uhren-Ablesen-Aufgabe (UAA) zeigten als in der räumlichen Kontrollaufgabe (RKA).*

	Region	Aufgabe	Rangkorrelation		Lineare Korrelation			Quadratische Korrelation		
			<i>rho</i>	<i>p</i>	<i>R</i> <sup>2</sup>	<i>F</i>	<i>p</i>	<i>R</i> <sup>2</sup>	<i>F</i>	<i>p</i>
1	G. fusiformis (39,-79,-15)	UAA	-0.025	.896	.003	0.091	.765	.091	1.401	.263
		RKA	-0.108	.564	.001	0.033	.858	.015	0.212	.810
2	G. fusiformis (-35,-70,-15)	UAA	-0.131	.469	.000	0.000	.991	.197	3.688	.037*
		RKA	0.039	.828	.023	0.727	.400	.234	4.584	.018*
3	GTI (46,-66,-21)	UAA	0.019	.916	.005	0.150	.701	.089	1.417	.259
		RKA	-0.163	.373	.001	0.018	.893	.232	4.374	.022*
4	GTI (-51,-56,-15)	UAA	-0.214	.224	.011	0.371	.547	.251	5.186	.011*
		RKA	-0.004	.982	.007	0.238	.629	.088	1.497	.239
5	G. lingualis (23,-83,-2)	UAA	0.013	.941	.018	0.573	.455	.176	3.300	.050
		RKA	-0.068	.703	.039	1.286	.265	.273	5.828	.007*
6	GOS (-28,-69,41)	UAA	-0.114	.526	.001	0.027	.869	.164	2.937	.068
		RKA	-0.028	.876	.014	0.439	.513	.106	1.770	.188
7	Precuneus (3,-80,46)	UAA	-0.197	.289	.034	1.007	.324	.075	1.139	.335
		RKA	-0.186	.317	.006	0.186	.669	.161	2.692	.085
8	Precuneus (-2,-80,46)	UAA	-0.187	.313	.029	0.867	.359	.076	1.144	.333
		RKA	-0.192	.301	.006	0.180	.674	.161	2.678	.086
9	Precuneus (3,-48,68)	UAA	-0.258	.147	.014	0.444	.510	.242	4.785	.016*
		RKA	-0.110	.543	.000	0.013	.909	.121	2.065	.145
10	Precuneus (-1,-48,68)	UAA	-0.222	.214	.018	0.557	.461	.204	3.846	.033*
		RKA	-0.152	.400	.006	0.185	.670	.144	2.518	.098
11	GFI, orb. (47,38,-11)	UAA	-0.139	.448	.005	0.156	.695	.005	0.076	.927
		RKA	-0.244	.179	.019	0.581	.452	.038	0.572	.571

*Anmerkungen:* G. = Gyrus; GTI = Gyrus temporalis inferior; GFI, orb = Gyrus frontalis inferior, orbitaler Anteil; GOS = Gyrus occipitalis superior; \**p* < 0.05.



## Demenz-Status und kortikale Aktivität beim Uhrenablesen

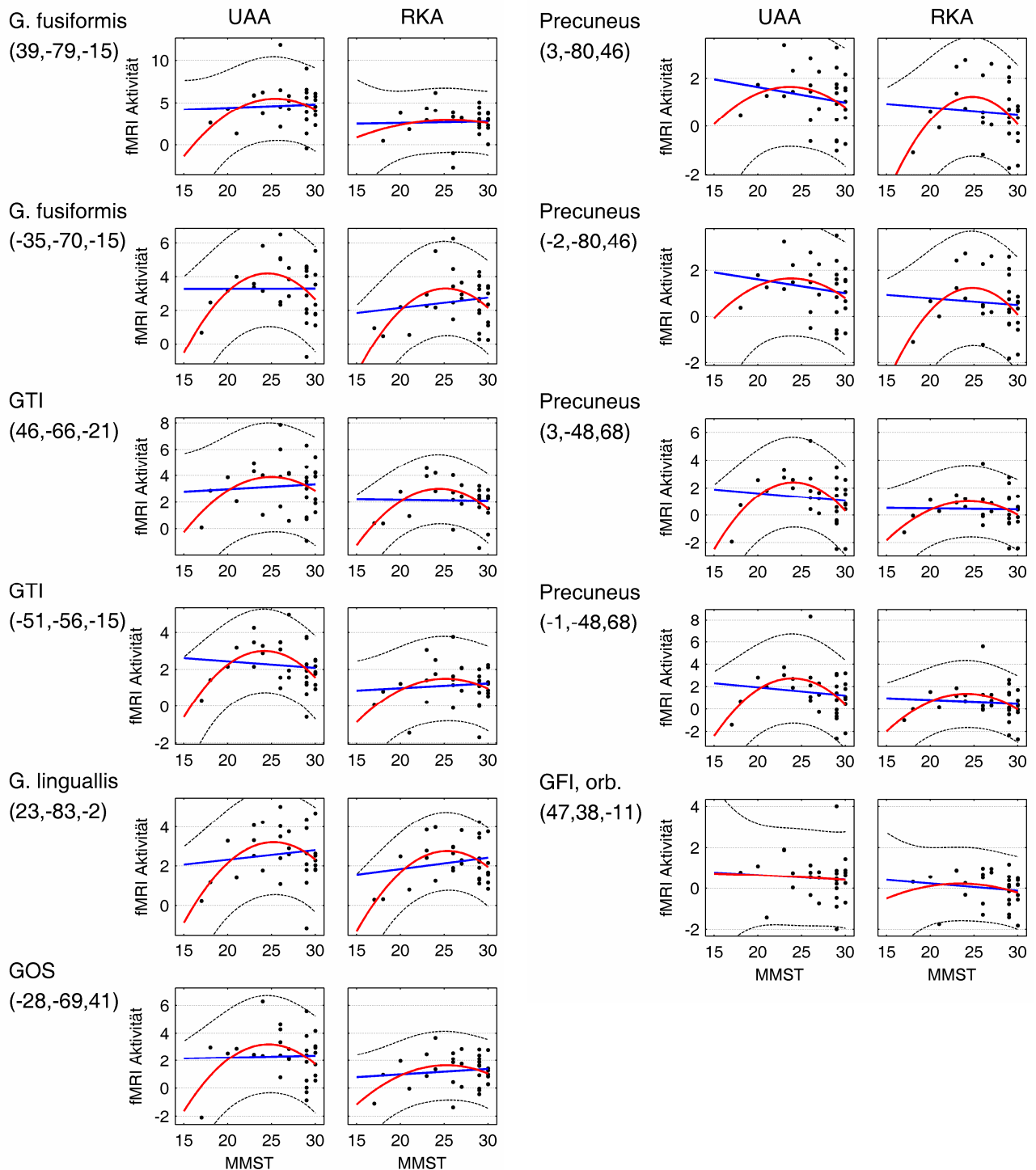


Abbildung 6.6. Streudiagramme, die die Korrelation zwischen Mini-Mental-Status-Test- (MMST) Wert und Hirnaktivität in kortikalen Regionen zeigen, die stärker bei der Uhren-Ablesen-Aufgabe (UAA) als bei der räumlichen Kontrollaufgabe (RKA) aktiviert waren (siehe Abbildung 6.4 und Tabelle 6.3). Durchgängige Linien zeigen die Näherungskurven für die lineare (blau) und quadratische Regression (rot), die unterbrochenen Linien illustrieren das Vertrauensintervall (95%) für die quadratische Regression. G. = Gyrus; GTI = Gyrus temporalis inferior; GFI, orb = Gyrus frontalis inferior, orbitaler Anteil; GOS = Gyrus occipitalis superior.

Tabelle 6.4

Korrelationsanalysen (Rang, linear und quadratisch) zur Untersuchung des Zusammenhangs von kognitivem Status und Hirnaktivität in kortikalen Gebieten, in denen die Aktivität während der Uhren-Ablesen-Aufgabe (UAA) oder der räumlichen Kontrollaufgabe (RKA) mit den Mini-Mental-Status-Test-Werten rangkorreliert sind.

Region	Aufgabe	klassifiziert in KG als	Rangkorrelation		Lineare Korrelation			Quadratische Korrelation		
			$\rho$	$p$	$R^2$	$F$	$p$	$R^2$	$F$	$p$
Kortikale Regionen definiert durch die UAA										
1 Precuneus (-11, 56, 40)	UAA	neutral	-0.550	<.001**	.032	1.059	.311	.403	10.462	<.001**
	RKA	neutral	-0.191	.280	.008	0.256	.616	.163	3.008	.064
Kortikale Regionen definiert durch die RKA										
2 Insel (-32, -14, 19)	UAA	neutral	-0.222	.207	.000	0.010	.919	.106	1.832	.177
	RKA	neutral	-0.617	<.001**	.174	6.732	.014*	.282	6.082	.006*

Anmerkungen: \* $p < .05$ ; \*\* $p < .001$ .

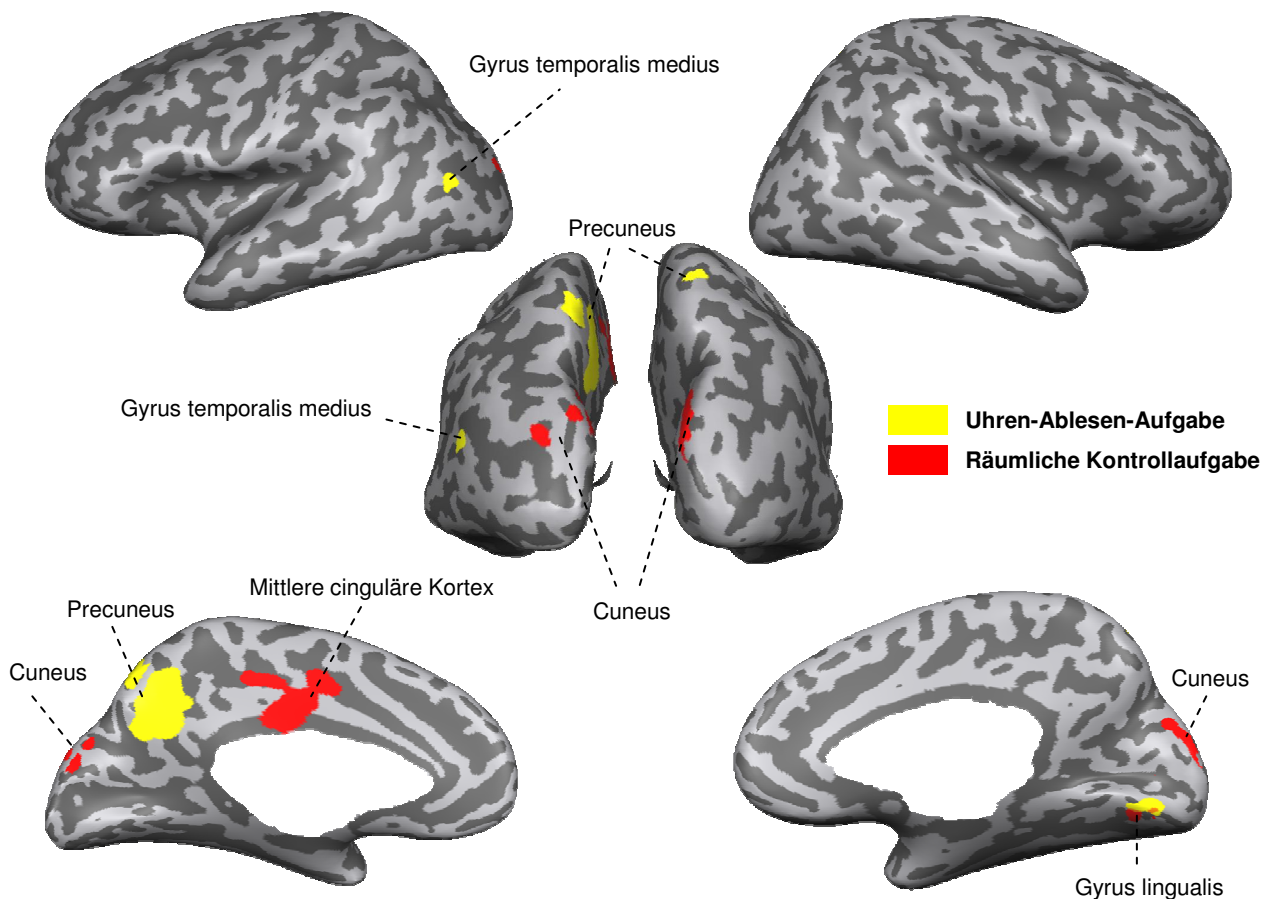


Abbildung 6.7. Statistische Karten der quadratischen Korrelationsanalysen für die Erklärung des Zusammenhangs der kortikalen Aktivität während der Uhren-Ablesen-Aufgabe (gelb) und räumlichen Kontrollaufgabe (rot) und dem Mini-Mental-Status. Die statistische Schwelle wurde auf  $p < .001$  ( $F[2; 33] > 8.57$ ) gesetzt. Die Karten wurden auf das Standardhirn des Montreal Neurological Institute projiziert.

*Demenz-Status und kortikale Aktivität beim Uhrenablesen*

Tabelle 6.5

*Korrelationsanalysen (Rang, linear und quadratisch) zur Untersuchung des Zusammenhangs von kognitivem Status und Hirnaktivität in kortikalen Gebieten, in denen die Aktivität während der Uhren-Ablesen-Aufgabe (UAA) oder der räumlichen Kontrollaufgabe (RKA) als quadratische Funktion des Mini-Mental-Status-Test-Wertes abgebildet werden konnte*

Region	Aufgabe	klassifiziert in KG als	Rangkorrelation		Lineare Korrelation			Quadratische Korrelation		
			<i>rho</i>	<i>p</i>	<i>R</i> <sup>2</sup>	<i>F</i>	<i>p</i>	<i>R</i> <sup>2</sup>	<i>F</i>	<i>p</i>
Kortikale Regionen definiert durch die UAA										
1 Precuneus (10,-59,64)	UAA	aktiv	-0.321	.068	.001	0.024	.878	.366	8.657	.001*
	RKA	aktiv	-0.073	.685	.003	0.088	.768	.138	2.406	.107
2 Precuneus (-8,-68,58)	UAA	aktiv	-0.338	.054	.005	0.144	.707	.441	11.829	<.001**
	RKA	aktiv	-0.170	.344	.000	0.000	.992	.239	4.723	.016*
3 Precuneus (-8,-50,40)	UAA	neutral	-0.538	.001*	.024	0.777	.385	.419	11.193	<.001**
	RKA	neutral	-0.174	.326	.005	0.148	.703	.164	3.032	.063
4 G. lingualis (4,-74,1)	UAA	aktiv	-0.313	.072	.010	0.310	.582	.471	13.791	<.001**
	RKA	neutral	-0.171	.334	.001	0.032	.858	.342	8.069	.002*
5 GTM (-41,-68,19)	UAA	neutral	-0.432	.011*	.046	1.559	.221	.370	9.087	<.001**
	RKA	neutral	-0.224	.204	.005	0.149	.702	.272	5.780	.007*
Kortikale Regionen definiert durch die RKA										
6 Cuneus (10,-89,31)	CRT	neutral	-0.105	.569	.004	0.116	.736	.097	1.554	.229
	SCT	neutral	-0.175	.339	.006	0.187	.669	.427	10.811	<.001**
7 Cuneus (-14,-92,28)	CRT	neutral	-0.072	.689	.003	0.088	.769	.134	2.320	.116
	SCT	neutral	-0.071	.693	.023	0.736	.397	.426	11.150	<.001**
8 G. lingualis (7,-71,-8)	CRT	aktiv	-0.261	.137	.020	0.664	.421	.364	8.859	<.001**
	SCT	aktiv	-0.282	.107	.013	0.407	.528	.443	12.310	<.001**
9 MC (-14,-5,43)	CRT	neutral	-0.271	.121	.001	0.023	.880	.246	5.047	.013*
	SCT	neutral	-0.477	.004*	.071	2.437	.128	.632	26.605	<.001**

*Anmerkungen:* G. Lingualis = Gyrus lingualis; GTM = Gyrus temporalis medius; MC = mittlere cinguläre Kortex; \**p* < .05; \*\**p* < .001.

## **6.4 Diskussion**

### **Kortikale Aktivierungsmuster der klinisch unauffälligen Probanden**

Es zeigte sich eine erhebliche Überlappung der kortikalen Aktivierungsmuster beider Aufgaben innerhalb des intraparietalen, infero-temporalen, und okzipitalen Kortex. Diese Regionen können in großen Teilen den ventralen und dorsalen visuellen Projektionssystemen zugeordnet werden. Das dorsale System dient dabei vorwiegend der visuell-räumlichen Informationsverarbeitung zum Zwecke der Handlungsplanung und -ausführung, während das ventrale System die Farbwahrnehmung, die Objekterkennung und die semantische Verarbeitung sowie ein bewusstes Erleben der visuellen Umwelt ermöglicht (Milner & Goodale, 2008; Ungerleider & Haxby, 1994).

Deaktivierungen während der Aufgaben konnten in großen Gebieten des medialen Frontallappens und ventralen Teilen des linken Precuneus bei beiden Aufgaben bestimmt werden. Die UAA provozierte darüber hinaus Suppression bilateral in den Temporallappenpolen und die RKA bilateral im temporo-parietalen Kortex. Diese Regionen sind häufig als Teile des Default-Netzwerkes in Aufgaben, die nach außen gerichtete Aufmerksamkeit und zielgerichtetes Verhalten verlangen, genannt worden (Buckner et al., 2008; Gusnard et al., 2001). Es wird angenommen, dass diese Regionen primär aktiviert werden, wenn sich das Gehirn mit uns selbst beschäftigt, wenn wir über uns nachdenken oder uns auf Phantasieereisen begeben. Sobald eine Aufgabe von außen an uns herantritt, die nicht automatisch bearbeitet werden kann, sondern Konzentration verlangt, ist die Suppression solcher aufgabenirrelevanter Regionen essentiell zur erfolgreichen Bewältigung der Aufgabe.

Erwartungsgemäß führte die UAA im Vergleich zur RKA zu einer stärkeren Aktivierung in Regionen des ventralen visuellen Projektionssystems, die bei der konzeptuellen Repräsentation von visueller Information involviert sind: im Gyrus fusiformis und inferior-temporalen Kortex (Martin, 2007; Milner & Goodale, 2008; Thompson-Schill, 2003). Der linke Gyrus fusiformis scheint besonders für die konzeptuelle Verarbeitung von Bildern und Wörtern wichtig zu sein (Martin & Chao, 2001). Auf Basis der Ergebnisse der im vorangegangenen Kapitel 5 beschriebenen fMRT-Studie ist anzunehmen, dass der Gyrus fusiformis auch essentiell für die konzeptuelle Repräsentation und Verarbeitung von Uhrzeitdarstellungen ist.

Stärkere Aktivierungen während des UAA wurde auch im linken superioren Okzipitalappen im Übergangsbereich zum parietalen Kortex und in dorsalen Anteilen des Precuneus

bilateral entdeckt. Der okzipito-parietale Kortex ist mit visuell-räumlicher Verarbeitung assoziiert (Goebel et al., 1998; Trojano et al., 2002). Hinsichtlich des Precuneus gibt es immer mehr Hinweise, dass die dorsalen Anteile ebenfalls beim Abruf und mentalen Imagination von visuell-räumlicher Information beteiligt sind (Cavanna & Trimble, 2006; Gardini et al., 2005). Möglicherweise könnte der Precuneus bei der UAA beim Abruf uhrenspezifischer visuell-semantischer Information beteiligt gewesen sein, um die enkodierte Information der von außen präsentierten Uhr mit dem mentalen Abbild einer Uhr abzugleichen.

Darüber hinaus bewirkte die UAA stärkere Aktivierung im rechten Gyrus frontalis inferior, der für exekutive Funktionen essentiell ist und gewöhnlich bei Aufgaben eine Rolle spielt, die eine hohe Konzentration verlangen (Robbins, 2007). Die höhere Aktivierung während der UAA könnte dafür sprechen, dass die Aufgabe mehr Aufmerksamkeit verlangte als die RKA.

### **Änderungen kortikaler Aktivierung in Abhängigkeit des kognitiven Status**

In dieser Untersuchung konnte gezeigt werden, dass die Stärke der zerebralen Aktivität in einigen Gehirnregionen mehr einer quadratischen Funktion als einer monoton abfallenden Funktion in Abhängigkeit des kognitiven Status folgt. Diese Ergebnisse weisen auf eine verstärkte oder zusätzliche Aktivierung von kortikalen Regionen zu Beginn der neurodegenerativen Erkrankung hin, auf die eine progressive Aktivitätsreduktion im späteren Stadium der Demenzentwicklung folgt.

Während die AD-Patienten in beiden Aufgaben signifikant schlechter abschnitten, unterschieden sich MCI-Patienten trotz veränderter Aktivität in relevanten Regionen nicht von der KG, weder in der Leistung beim UAA noch in der Leistung bei der RKA. Eine Erklärung könnte sein, dass Patienten im Frühstadium der Erkrankung die kognitive Funktionalität durch verstärkte Aktivierung und Rekrutierung zusätzlicher neuronaler Ressourcen bewahren können. In späteren Stadien wirken sich die neurodegenerativen Prozesse dann allerdings auch auf die kompensatorischen Netzwerke aus, was eine fortschreitende Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit bewirkt.

In einigen Aktivierungsstudien wurde untersucht, ob Personen mit genetischem Risiko für AD bereits auffällige Gehirnaktivierungsmuster aufweisen (Bookheimer & Burggren, 2009; Wishart et al., 2006). Diese Patientengruppen bestanden aus den direkten Nachkommen von AD-Patienten und/oder Trägern des Apolipoprotein-E4-Allels. Intuitiv könnte angenommen werden, dass eine latente AD-Pathologie von einer reduzierten neuronalen Aktivierung begleitet sein müsste, was ein reduziertes fMRT-Signal bewirken sollte. Tatsächlich konnte in

ein paar wenigen Untersuchungen an Hoch-Risiko-Personen eine reduzierte Aktivität im Hippocampus und medialen Temporallappen unter Verwendung episodischer oder semantischer Gedächtnisaufgaben nachgewiesen werden (Lind et al., 2006; Smith et al., 1999; Trivedi et al., 2006). Im Gegensatz zu diesen wenigen Studien, die hypoaktive Regionen zeigten, fand allerdings die Mehrheit von Untersuchungen eine erhöhte Aktivierung bei Hoch-Risiko-Gruppen im Vergleich zu Versuchspersonen ohne Risikofaktoren. Zu den Regionen, die häufig eine erhöhte zerebrale Aktivierung zeigten, gehören der Hippocampus, (Bassett et al., 2006; Bondi, Houston, Eyler & Brown, 2005) sowie der präfrontale und parietale Kortex (Bookheimer & Burggren, 2009; Wishart et al., 2006). Die erhöhte neuronale Aktivierung wurde in den meisten Studien als eine verstärkte Rekrutierung zerebraler Ressourcen und somit als Folge eines Kompensationsmechanismus interpretiert, der ein normales Niveau an kognitiver Leistung in einem frühen, symptomfreien Stadium der Krankheitsentwicklung ermöglicht (Wermke et al., 2008).

Widersprüchliche Ergebnisse hinsichtlich der Aktivierungsmuster existieren auch für MCI-Patienten. In einigen Studien konnte eine reduzierte Aktivität gemessen werden. Die betroffenen Gehirnregionen umfassten den Hippocampus und den posterioren cingulären Kortex (Johnson et al., 2006; Ries et al., 2006; Small et al., 1999), den medialen Temporallappen (Machulda et al., 2003) und den Gyrus fusiformis (Bokde et al., 2006). Im Gegensatz dazu beschrieben andere Studien eine verstärkte Aktivierung des medialen Temporallappens während Gedächtnisaufgaben (Dickerson et al., 2004; Gronholm et al., 2007; Kircher et al., 2007). Gegensätzliche Forschungsergebnisse könnten auf das uneinheitlich angewandte Konstrukt MCI zurückzuführen sein, das sich auf unterschiedliche Pathologien, unterschiedliche Krankheitsstadien und damit auch unterschiedliche Niveaus an kognitiver Ressource beziehen kann. Das könnte erklären, weshalb in manchen Studien hippokampale Hyperaktivität bei kognitiv weniger beeinträchtigten Patienten und in der gleichen Region bei stärker beeinträchtigten Patienten eine Hypoaktivierung festgestellt wurde (Celone et al., 2006; Dickerson et al., 2005; Sperling, 2007).

Es kann angenommen werden, dass die neuronalen Schäden im frühen Stadium der neurodegenerativen Erkrankung durch die Rekrutierung zusätzlicher neuronaler Ressourcen kompensiert werden können, was sich in einer erhöhten neuronalen Aktivität widerspiegelt, während im späterem Stadium der Verlust an neuronaler Struktur die Kompensationsmöglichkeiten überwiegt, was sich in vermindernder zerebraler Aktivierung und progressiver kognitiver Beeinträchtigung niederschlägt. Der genaue Zeitpunkt, an dem die zerebrale Hyperaktivität in eine vermindernde Aktivierung umkippt, war bislang noch nicht bekannt, aber

es wurde vermutet, dass dies innerhalb des als MCI charakterisierten Stadiums geschieht (Wermke et al., 2008).

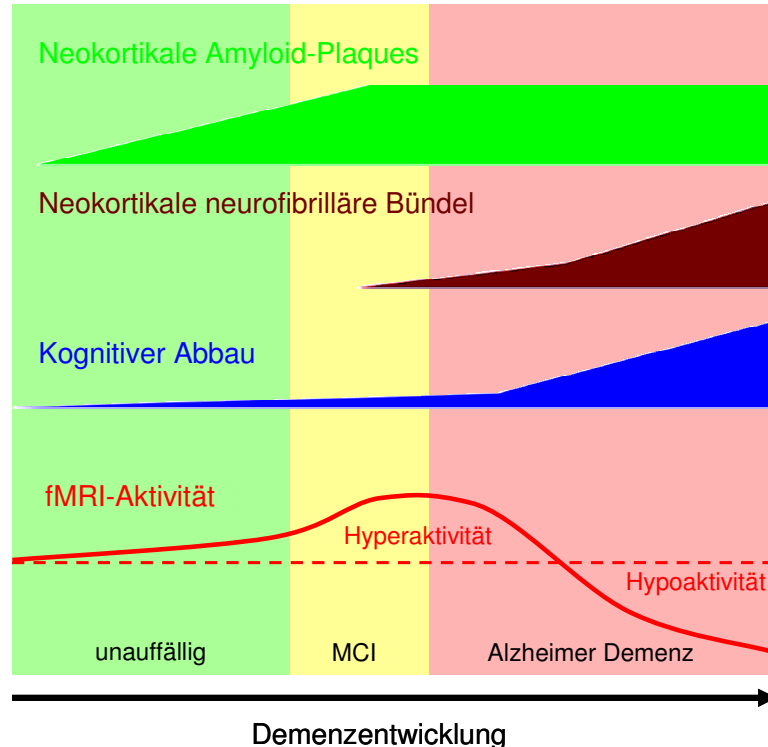
In dieser Studie wurde die stärkste Aktivierung in den Regionen, in denen ein quadratischer Zusammenhang zwischen kognitivem Status und Hirnaktivität beschrieben werden konnte, für die Patienten ermittelt, die sich im klinischen Grenzbereich zwischen MCI- und beginnender AD befanden und MMST-Werte zwischen 24 und 25 aufwiesen.

ROI-Analysen in den aufgabenspezifischen Regionen für die UAA zeigten eine quadratische Korrelation zwischen MMST-Werten und Gehirnaktivierung bilateral im Precuneus und im ventralen visuellen Projektionssystem einschließlich des linken Gyrus fusiformis und inferior-temporalen Kortex. Anteile des Precuneus sind mit dem visuellen Vorstellungsvermögen assoziiert (Cavanna & Trimble, 2006). Das ventrale visuelle System ist für konzeptuelle Repräsentation und Verarbeitung visueller Information essentiell (Milner & Goodale, 2008). Verstärkte Aktivierung in diesen Regionen, könnten den Verlust von neuronaler Integrität ausgleichen, um zur Aufrechterhaltung der Fähigkeit beizutragen, eine analoge Uhr ablesen zu können.

Bei der voxelweisen Analyse des gesamten Neokortex zeigten sich signifikante monotone Zusammenhänge zwischen Hirnaktivität und MMST-Werten in der linken Insel für die RKA und im rechten Precuneus für die UAA. In beiden Regionen verwies die negative monotone Korrelation auf einen fMRT-Signal-Anstieg bei zunehmender Demenz-Entwicklung und reflektiert möglicherweise einen Kompensationsmechanismus in diesen Regionen. Die weiteren Analysen zeigten allerdings auch, dass der Zusammenhang im Precuneus besser durch ein quadratisches Korrelationsmodell beschrieben werden kann.

Weitere Hinweise für quadratische Korrelationen wurden für die UAA auch im linken Precuneus und im ventralen visuellen System, exakter im rechten Gyrus lingualis, sowie im linken Gyrus temporalis medius entdeckt. Für die RKA fanden sich quadratische Korrelationen zwischen neuronaler Aktivität und kognitivem Status bilateral im Gyrus lingualis an der gleichen Lokalisation wie für die UAA, sowie links im mittleren cingulären Kortex und bilateral im dorsalen Cuneus. Die zusätzliche Aktivierung von neuronalen Ressourcen während der RKA innerhalb des dorsalen Cuneus, eine Region die am ehesten mit dem dorsalen V3 und V3A korrespondiert (Wandell, Dumoulin & Brewer, 2007), könnte auf die zusätzliche Anstrengung bei der räumlichen Informationsverarbeitung zurückzuführen sein. Eine Erklärung für die Hyperaktivität des mittleren cingulären Kortex bei MCI-Patienten ist deutlich schwieriger.

Eine andere deutlich unterschiedliche Sicht auf die Hyperaktivität bei MCI ist, dass die erhöhte Aktivierung im Frühstadium der Demenz weniger ein Zeichen von Kompensation, sondern vielmehr ein Zeichen des Verlusts der neuronalen Spezifität bei der Informationsverarbeitung ist. Neurodegenerative Erkrankungen bewirken nicht nur einen Verlust an Neuronen, sondern auch eine neuronale Dysfunktion des noch existenten neuronalen Netzwerks (Palop, Chin & Mucke, 2006). Im Neokortex geht die Bildung der amyloiden Plaques der Taupathologie und Bildung neurofibrillärer Bündel zeitlich voran (Nelson et al., 2009). Im Gegensatz zur Taupathologie schädigen die Amyloid-Plaques nicht primär die Neurone an sich, sondern stören die synaptische Funktion in Axonen und Dendriten nah gelegener Neuronen (Selkoe, 2002). Dies könnte einen Verlust der Verarbeitungsspezifität verursachen und global die Liberalität der neuronalen Reagibilität vergrößern (Hildebrandt et al., 2009; Kojima & Shirao, 2007). Eine Verstärkung der neuronalen, mit fMRT gemessenen Aktivierung könnte das Ergebnis dieses Prozesses sein (Abbildung 6.8). Im späteren Stadium der Erkrankung breitet sich die Taupathologie auf den Neocortex aus. Die Alzheimer-Krankheit wirkt sich nicht länger nur auf die Peripherie der Neurone aus, sondern schädigt und zerstört die Neurone selbst, was zur Folge hat, dass die Aktivität des neuronalen Netzwerks zusammenbricht.



*Abbildung 6.8.* Illustration des Zusammenhangs der für die Alzheimer-Krankheit typischen Pathologie und der fMRT-Aktivität im Laufe der Demenzentwicklung.



Es konnte keine einzige Region detektiert werden, in der eine lineare Zu- oder Abnahme der zerebralen Aktivität in Abhängigkeit des kognitiven Status festzustellen war. Bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt wurde der stabilste Befund einer solch linearen Abhängigkeit für den posterior-medialen Kortex (PMC) demonstriert, der den posterioren cingulären Kortex und den Precuneus mit einschließt (Petrella, Prince, Wang, Hellegers & Doraiswamy, 2007; Petrella, Wang et al., 2007). Der PMC ist häufig Teil des Default-Netzwerkes, das während kognitiver Aufgaben deaktiviert ist (Buckner et al., 2008). Petrella, Prince et al. (2007) haben entdeckt, dass die Deaktivierung des PMC systematisch in Abhängigkeit des kognitiven Status bei den Patienten reduziert war, die im weiteren Verlauf eine AD entwickelten. Wir fanden ebenfalls Hinweise für einen monotonen Anstieg der Aktivität im Precuneus in Abhängigkeit des kognitiven Status, der Zusammenhang konnte aber besser durch eine quadratische Korrelation erklärt werden. Es gibt mindestens drei Erklärungsmöglichkeiten für die unterschiedlichen Ergebnisse. Erstens wurde in der Studie von Petrella, Prince et al., (2007) eine Gedächtnisaufgabe verwendet, bei der Assoziationen zwischen Gesichter und Namen gelernt werden sollten und welche eine Aktivierung des episodischen Gedächtnissystems und insbesondere des Hippocampus provozierte. Celone et al. (2006) lieferte Hinweise für eine starke reziproke Beziehung zwischen dem Grad der gedächtnisbezogenen Aktivierung des Hippocampus und der Deaktivierung des PMC. Daher kann man annehmen, dass Aktivierungsänderungen im Hippocampus bei einer episodischen Gedächtnisaufgabe die Deaktivierung im PMC modulieren, aber nicht eine visuelle Enkodierungsaufgabe wie das Uhrenablesen.

Ein zweiter Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse könnte in den unterschiedlichen Niveaus von kognitiven Beeinträchtigungen besonders in den AD-Gruppen der Studien liegen. In der Untersuchung von Petrella, Prince et al. (2007) hatten alle Teilnehmer MMST-Werte höher als 20, der mittlere MMST-Wert der AD-Gruppe lag bei 24.6. In unserer AD-Gruppe lag der mittlere MMST-Wert bei 22.5, zwei Patienten hatten einen MMST-Wert unter 20. Es könnte möglich sein, dass die reduzierte Aktivierung bei den Patienten mit den niedrigsten MMST-Werten die negativ lineare Abhängigkeit zwischen kognitiven Status und Aktivierung in PMC „verwässert“ haben, die für Patienten mit geringerer Demenzausprägung hätte gefunden werden können. Tatsächlich konnten wir eine nicht-signifikante Tendenz von negativ-linearer Korrelation im PMC finden, als wir die zwei Versuchspersonen mit den niedrigsten MMST-Werten von der Analyse ausschlossen.

Ein dritter Grund könnte sein, dass die Modulation der Suppression in Abhängigkeit des kognitiven Status bei der UAA und die RKA nicht konsistent und ausgeprägt genug war,

um sie mit einer Korrelationsanalyse bei der relativ kleinen Fallzahl untersuchen zu können. In Übereinstimmung mit dieser Annahme konnten Änderungen des Deaktivierungsmuster im PMC in der vorangegangenen fMRT-Studie für die Minuten- und Stundenzeigeraufgabe gezeigt werden, die einen aktiven Abruf und eine mentale Repräsentation von uhrenspezifischem Wissen verlangten, was deutlich anspruchsvoller als das Ablesen einer Uhr war.

### **Schlussfolgerungen**

Die Untersuchung hat gezeigt, dass das Uhrenablesen im Vergleich zu einer räumlichen Kontrollaufgabe kortikale Regionen stärker aktiviert, die bei der konzeptuellen Repräsentation und Verarbeitung visueller Information sowie beim räumlichen Vorstellungsvermögen beteiligt sind. Insbesondere der Gyrus fusiformis und der Precuneus scheinen für das erfolgreiche Uhrenablesen entscheidend zu sein. Für Patienten mit wahrscheinlicher AD folgte die Relation zwischen Gehirnaktivität und kognitivem Status in verschiedenen Gehirnregionen eher einem quadratischen als einem monotonen Kurs. Der Scheitel der Gehirnaktivität, wo die zerebrale Hyperaktivität in vermindernde Aktivierung umkippt, liegt innerhalb des Übergangsbereichs von MCI und BAD. Diese Ergebnisse können auf eine Kompensation von neuronaler Funktionsstörung durch verstärkte oder zusätzlicher Aktivierung von Gehirnregionen zu Beginn der Demenz zurückgeführt werden, auf die eine fortschreitende Abnahme der Aktivierung bei Voranschreiten der neurodegenerativen Prozesse folgt, begleitet durch einen stetig wachsenden Verlust an Verhaltensleistung.

## **6.5 Publikation der Studie**

### **Kongressbeitrag:**

Saur, R., Milian, M., Erb, M., Eschweiler, G. W., Grodd, W. & Leyhe, T. (2009). Intensität kortikaler Aktivierung beim Uhrenablesen als quadratische Funktion des kognitiven Status bei Patienten mit leichter kognitiver Störung und Alzheimer-Demenz. In F. Schneider & M. Grözinger (Eds.), *Psychische Erkrankungen in der Lebensspanne. Abstractband zum DGPPN Kongress 2009* (pp. 26-27). Berlin: Kulturbuch Verlag.

### **Zeitschriftenartikel:**

Ein Artikel zu dieser Studie wurde beim *Journal of Alzheimer's Disease* eingereicht und befindet sich derzeit (16. November 2009) unter Revision:

Saur, R., Milian, M., Erb, M., Eschweiler, G. W., Grodd, W. & Leyhe, T. (2009). Cortical Activation during Clock Reading as a Quadratic Function of Dementia State, *Journal of Alzheimer's Disease*, in Revision.

## 7 Allgemeine Diskussion

Tabelle 7.1 fasst die wichtigsten Ergebnisse der neuropsychologischen und der beiden bildgebenden Studien zusammen. Im Einklang mit zahlreichen vorangegangenen Studien hat sich der UZT als Screeningverfahren für die Identifikation von AD-Patienten bewährt. Die Ergebnisse haben gezeigt, dass bei der Auswertung des UZT zur Abklärung einer AD nicht nur auf eine vollständige und räumlich unauffällige Gestaltung des Zifferblatts geachtet werden sollte, sondern auch auf die korrekte Orientierung der Zeiger und insbesondere des Minutenzeigers. Persönliche Erfahrungen mit Praktikern, die wenig mit den theoretischen Grundlagen neuropsychologischer Testverfahren vertraut sind, haben wiederholt gezeigt, dass dieser Aspekt häufig vernachlässigt wird. Eine sorgfältige Handhabung des hierzulande weit verbreiteten Bewertungssystems von Shulman und Gold (1993) sollte aber ausreichen, um Fehler bei der Zeitdarstellung zu erfassen und als auffällig zu deklarieren. In diesem Zusammenhang ist bei der Durchführung darauf zu achten, dass nicht eine beliebige Uhrzeit vorgegeben wird, sondern entsprechend der Vorgabe nach Shulman und Gold (1993) eine Uhrzeit, die eine stimulus-gebundene Antwort bei dementen Patienten provozieren kann. Neurologisch und psychiatrisch gesunde Patienten können trotz normaler Alterungsprozesse den UZT einschließlich der exakten Zeitdarstellung bewältigen. Die einzige Ausnahme scheint der Abstand des Stundenzeigers zur Stundenziffer bei vorangeschrittener Stunde zu sein. Dieser wurde sehr häufig auch von ansonsten unauffälligen Probanden vernachlässigt. Insgesamt scheint die inkorrekte Orientierung des Minutenzeigers – das Minutenzeigerphänomen – ein zuverlässiger neuropsychologischer Marker für die Bestimmung einer AD zu sein.

Die Fähigkeit zum Ablesen von Uhren stellt eine hoch überlernte Fähigkeit dar, die bei den meisten AD-Patienten erst im fortgeschrittenen Krankheitsprozess beeinträchtigt zu sein scheint. Die Verhaltensdaten der zweiten bildgebenden Untersuchung (Kapitel 6) haben allerdings gezeigt, dass unter höherem Stress durch eine ungewohnte Umgebung oder unter Distraction durch weitere Reize in einer Forced-Choice-Aufgabe das korrekte Ablesen auch schon bei beginnender Demenz zumindest sporadisch gestört sein kann. Da das korrekte Uhrenablesen gerade für Patienten mit Gedächtnisbeeinträchtigungen und Störungen der zeitlichen Orientierung essentiell ist, um eine Tagesstruktur und etwas Sicherheit im Alltag aufrecht zu erhalten, sollte das Ablesen von Uhren in der neuropsychologischen Diagnostik überprüft werden.

Tabelle 7.1

*Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse der drei vorgestellten Studien*

- 
1. Erste Anzeichen einer AD zeigen sich sowohl beim Zeichnen als auch beim Einstellen einer analogen Uhr darin, dass der Minutenzeiger falsch gesetzt wird. Dieser spezifische neuropsychologische Marker wurde von unserer Arbeitsgruppe als Minutenzeigerphänomen bezeichnet.
  2. Zeichen einer visuokonstruktiven Störung und der Handlungsplanung zeigen sich erst im fortgeschrittenen Stadium der AD beim Anordnen der Ziffern.
  3. Patienten mit amnestischer MCI zeigen mehrheitlich keine Schwierigkeiten beim Uhren-Zeichnen, -Einstellen und -Ablesen. Uhrentests sind daher nicht dazu geeignet, um Patienten mit amnestischer MCI zu identifizieren.
  4. Kortikale Aktivierungsänderungen bei Patienten mit beginnender AD zeigen sich beim Abruf von uhrenspezifischem Wissen in einer reduzierten Aktivität im Gyrus fusiformis und Precuneus und in einer reduzierten Deaktivierung des Default-Netzwerks.
  5. Bei Patienten mit MCI können bereits kortikale Aktivierungsänderungen beim Abruf von uhrenspezifischem Wissen festgestellt werden, obgleich noch keine Leistungsminderung vorliegt. Bei diesen kortikalen Aktivierungsänderungen handelt es sich größtenteils um gesteigerte Aktivitäten.
  6. Entlang des Kontinuums von kognitiv unauffälligen Probanden über Patienten mit MCI und Demenz folgt der Zusammenhang zwischen kognitivem Status – operationalisiert über den MMST-Wert – und funktioneller MRT-Aktivität keiner linearen Funktion, sondern einem nicht-linearen Verlauf in Form eines umgekehrten U mit Hyperaktivität bei MCI und leichter AD und Hypoaktivität bei fortgeschrittener AD. Der Scheitelpunkt der höchsten Aktivität liegt dabei im Übergangsbereich von MCI und Demenz im Bereich von MMST-Werten von 24-25.

---

*Anmerkungen:* AD = Alzheimer Demenz; MCI = Mild Cognitive Impairment; MRT = Magnet-Resonanz-Tomographie; MMST = Mini-Mental-Status-Test.

Hinsichtlich der Verhaltensdaten der Patienten mit amnestischer MCI konnte in keiner der drei vorgestellten Studien ein signifikanter Unterschied im Vergleich zu den Kontrollgruppen in einem der Uhrentests festgestellt werden. Für die Identifikation von amnestischen MCI-Patienten scheinen Uhrentests daher ungeeignet zu sein. Vielmehr könnte das erste Auftreten von Schwierigkeiten – insbesondere das Minutenzeiger-Phänomen – beim UZT oder UET den Beginn einer Demenz markieren. Da davon ausgegangen werden kann, dass das Minutenzeigerphänomen wesentlich auf einen gestörten Zugriff auf das semantische

Wissen über das Aussehen und die Funktionsweise einer Uhr beruht, steht diese Überlegung im Einklang mit den Beobachtungen von Salmon und Bondi (1999; 2009), dass Beeinträchtigungen des semantischen Gedächtnisses ein sensitiver Marker für die Progression der AD sind (vgl. Kapitel 2).

Bestärkt wird die Annahme einer Störung des Zugriffs auf semantisches Wissen als eine Ursache für die frühen Defizite bei Uhrentests durch die bildgebenden Daten. Die eingeschränkte Fähigkeit zur mentalen Repräsentation von Uhrzeiten ging bei den AD-Patienten mit einer reduzierten Aktivierung des Gyrus fusiformis einher, der bekanntermaßen für die Enkodierung und Repräsentation visueller Information essentiell ist (Grill-Spector & Malach, 2004; Martin, 2007; Martin & Chao, 2001). Makroskopisch gehört der Gyrus fusiformis zum Temporallappen und befindet sich in unmittelbarer Nachbarschaft zu den früh von der Alzheimer-Krankheit betroffenen neokortikalen Regionen. Tatsächlich konnten Braak und Braak (1991) zeigen, dass der temporale Assoziationskortex im Zuge der klinischen Manifestation der AD in den Stadien III und IV zu den am stärksten von der Alzheimer-Krankheit betroffenen Regionen gehört.

Im Gegensatz zur monoton zunehmenden Ausbreitung der Alzheimer-typischen Pathologie und des monoton anwachsenden Zerfalls der kognitiven Leistung folgt der Verlauf der Änderungen der fMRT-Aktivierungen entlang der Demenzentwicklung keiner monotonen Funktion. Obgleich erwartungsgemäß bei AD-Patienten eine reduzierte Aktivität in vielen kortikalen Regionen gemessen werden konnte, gibt es bei den MCI-Patienten in vielen Regionen Hinweise für eine gesteigerte Aktivität. Das Paradoxon einer gesteigerten Aktivität bei zunehmender Schädigung des Gehirns kann durch zwei unterschiedliche, sich nicht ausschließender Mechanismen erklärt werden. Zum einen könnte die Hyperaktivität Folge einer kompensatorischen Rekrutierung neuronaler Ressourcen sein. Mit dieser Hypothese steht im Einklang, dass die Regionen mit gesteigerter Aktivität bei den KG-Probanden zwar häufig als neutral klassifiziert wurden, aber sich dennoch in unmittelbarer Nähe des als „aktiv“ klassifizierten Netzwerks befanden. Zum anderen kann die gesteigerte Aktivität mit einem Verlust der Spezifität der neuronalen Aktivität erklärt werden, die aus der Schädigung der synaptischen Verarbeitung an den Neuriten bedingt durch die amyloiden Plaques resultiert.

Der Verlust der Spezifität der neuronalen Verarbeitung könnte auch einen Teil des Minutenzeiger-Phänomens erklären. Hildebrandt et al. (2009) hatten die Hypothese formuliert, dass die hohe Rate falsch positiver Antworten von AD-Patienten bei Wiedererkennungsaufgaben Folge des Verlusts der Spezifität der neuronalen Verarbeitung sein könnte (vgl. Kapitel 2). Die Patienten neigen dazu, Items wiederzuerkennen, die Ihnen bekannt vorkom-

men. Auf ähnliche Weise könnte die Tendenz von AD-Patienten zu stimulus-gebundenen Antworten beim UZT und UET erklärt werden. Bei der Aufforderung, den Minutenzeiger entsprechend der Uhrzeit „10 nach 11“ zu orientieren, könnte der Zugriff auf das semantische Gedächtnis durch ein „Rauschen“ infolge unspezifischer Aktivität gestört sein. Zugleich weckt die Verarbeitung der Ziffer „10“ ein Gefühl des „vertrauten Wiedererkennens“, dass aufgrund mangelhafter Inhibition handlungsleitend wird und weitere Überlegungen oder eine vertiefte Verarbeitung der aufgabenrelevanten Information verhindert. Abbildung 7.1 versucht die einzelnen Aspekte dieses Gedankenmodell schematisch darzustellen.

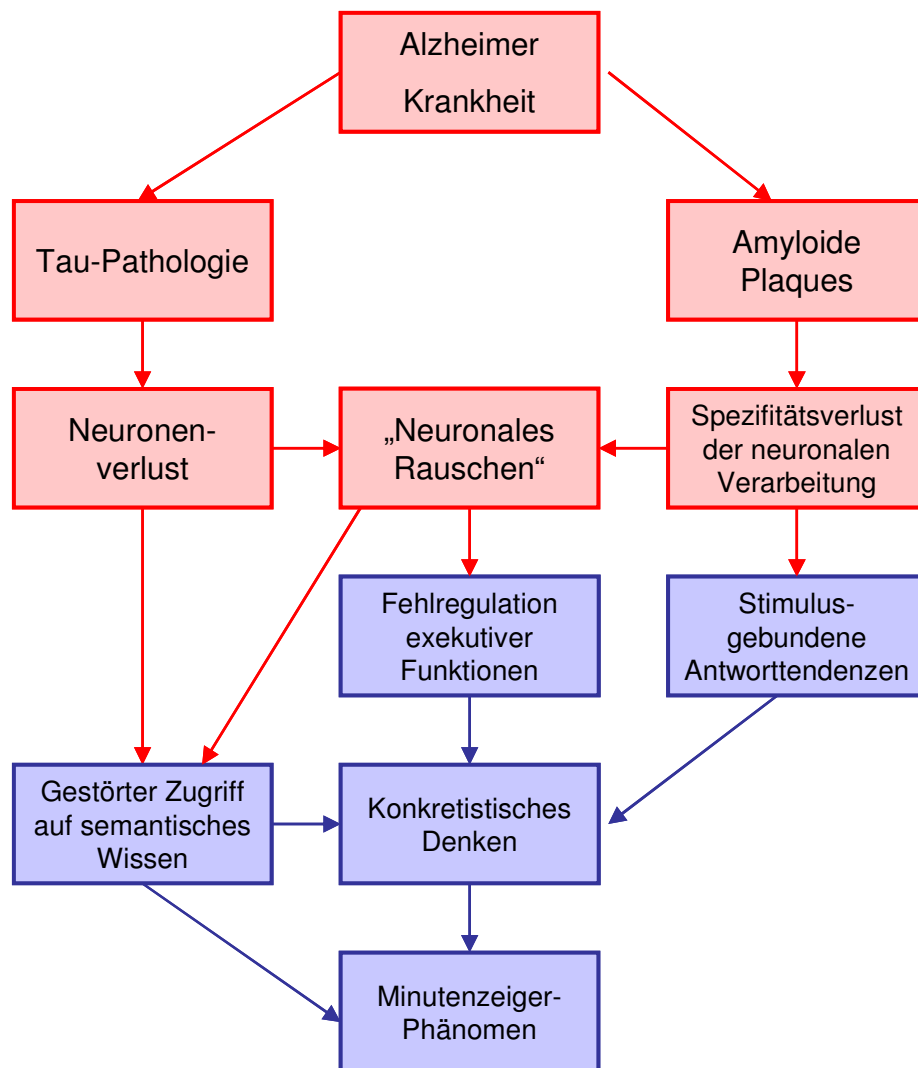


Abbildung 7.1. Illustration der Hypothesen über das Zusammenwirken der unterschiedlichen pathologischen Prozesse der Alzheimer-Krankheit (rot umrahmt) und der daraus resultierenden neuropsychologischen Beeinträchtigungen (blau umrahmt), wie sie sich beim Uhren-Zeichnen-Test über das Minutenzeiger-Phänomen zeigen.

Ein Ziel dieser Arbeit war es, eine MRT-taugliche Aufgabe zu spezifizieren, die sich für die Früherkennung der Alzheimer-Krankheit mit funktioneller Bildgebung eignen könnte. Während sich bislang publizierte Studien größtenteils auf das episodische Gedächtnis konzentrierten, folgte hier die Orientierung am Uhren-Zeichnen-Test, dessen Sensitivität für Gedächtnisdefizite erst auf den zweiten Blick deutlich wird. Tatsächlich ließen sich bei den AD-Patienten Aktivierungsänderungen in theoretisch begründbaren Hirnregionen, wie dem Gyrus fusiformis und Precuneus, nachweisen, und auch bei den MCI-Patienten zeigten sich veränderte Hirnaktivitätsmuster trotz unauffälliger neuropsychologischer Leistungen. Allerdings waren die gemessenen Effekte, wie bei den meisten Untersuchungen mit fMRT an Patientengruppen, relativ klein und die statistische Absicherung gegenüber falsch Positiven relativ schwach. Eine Ursache hierfür liegt sicherlich an dem Unvermögen vieler älterer Menschen, über einen längeren Zeitraum ruhig im MRT-Scanner liegen zu können. Die Qualität der Ergebnisse von fMRT-Messungen ist trotz der Korrekturmöglichkeiten abhängig von den Bewegungsartefakten.

Noch wurden keine Daten erfasst und analysiert, die über die prognostische Qualität der Messdaten zur Einschätzung der weiteren Krankheitsentwicklung der Patienten etwas aussagen. Wie bereits in Kapitel 2 erläutert ist allerdings nicht davon auszugehen, dass Aktivierungsänderungen in einzelnen Regionen eine zuverlässige Aussage über die weitere Entwicklung ermöglichen. Vielversprechender erscheint mir der Ansatz, verschiedene Messparameter, beispielsweise die fMRT-Aktivierungsänderungen aus verschiedenen Hirnregionen und andere Biomarkern sowie die neuropsychologischen Testergebnisse zu einem „Fingerabdruck“ zu ergänzen, der dann mehr oder weniger gut zu den unterschiedlichen Demenztypen und -stadien passt. Wie beim Fingerabdruck nicht der Verlauf der einzelnen Papillarleiste etwas über die Identität einer Person aussagt, so kann auch der einzelne Messwert selten eine klare Aussage über die Demenzentwicklung machen. Die Gesamtschau der Messwerte kann dagegen zukünftig die Diagnosestellung einer neurodegenerativen Erkrankung deutlich erleichtern.





# Anhang

## A Global Deterioration Scale (Reisberg, 1988)

*Stadium Klinische Merkmale*

---

- 1 Keine kognitiven Leistungseinbußen  
Keine subjektiven Hinweise auf ein Gedächtnisdefizit. Im klinischen Interview wird kein Gedächtnisdefizit evident.
- 2 Zweifelhafte kognitive Leistungseinbußen  
Subjektive Klagen über Defizite, am häufigsten in nachfolgenden Bereichen: (a) vergisst, wo vertraute Gegenstände abgelegt wurden, (b) vergisst früher gut bekannte Namen. Keine objektiven Zeichen eines Gedächtnisdefizits im klinischen Interview. Keine objektivierbaren Defizite im Beruf oder im sozialen Umfeld. Angemessenes Verhalten unter Berücksichtigung der Symptomatik.
- 3 Geringe kognitive Leistungseinbußen  
Erste eindeutige Defizite manifestieren sich in mehr als einem der nachfolgenden Bereiche: (a) Die/Der Patient/in kann sich an einem fremden Ort nicht zurechtfinden, (b) Mitarbeiter(innen) bemerken die reduzierte Arbeitsleistung, (c) Freunde und Bekannte bemerken Wortfindungsstörungen und Schwierigkeiten, die Namen von Bekannten zu erinnern, (d) die/der Patient/in behält nur einen geringen Teil einer gelesenen Textpassage, (e) die/der Patient/in kann sich den Namen bei der Vorstellung neuer Personen schlechter merken, (f) die/der Patientin verlegt oder verliert Wertgegenstände, (g) während der klinischen Testung wird ein Konzentrationsdefizit evident.  
Objektive Gedächtnisdefizite lassen sich nur in einem ausführlichen klinischen Interview bzw. in psychometrischen Tests finden.  
Verringerte Leistungsfähigkeit im Beruf oder im sozialen Umfeld. Die/Der Patientin beginnt, Defizite zu verleugnen. Geringe bis mittelgradige Angst begleitet die Symptome.
- 4 Mäßige kognitive Leistungseinbußen  
Im sorgfältig durchgeführten klinischen Interview manifestieren sich eindeutige Defizite in folgenden Bereichen: (a) Kenntnis aktueller oder kurz zurückliegender Ereignisse, (b) Erinnern des eigenen Lebenslaufs, (c) Konzentration bei den Aufgaben mit seriellen Subtraktionen, (d) Fähigkeit, sich an unbekanntem Orten zurechtzufinden oder mit Geld umzugehen, usw.  
Meist keine Defizite in nachfolgenden Bereichen: (a) Orientierung zu Zeit und Person, (b) Wiedererkennen vertrauter Personen und Gesichter, (c) Fähigkeit, sich an bekannten Orten zurechtzufinden.  
Unfähigkeit, komplexe Aufgaben durchzuführen. Das Verleugnen von Defiziten ist die dominierende Abwehrstrategie. Der Affekt verflacht, und der Patient(in) beginnt, Situationen mit höheren Anforderungen zu vermeiden.

*Stadium Klinische Merkmale*

---

- 5      **Mittelschwere kognitive Leistungseinbußen**
- Die/Der Patient/in kann ohne fremde Hilfe nicht mehr zurechtkommen. Sie/Er kann sich während des Interviews kaum an relevante Aspekte seines Lebens erinnern, z. B. an die Adresse, die langjährige Telefonnummer, die Namen naher Familienangehöriger wie die der Enkel oder den Namen der Schule, die sie/er zuletzt besucht hat. Häufig besteht Desorientierung zur Zeit (Datum, Wochentag, Jahreszeit etc.) oder zum Ort.
- Eine gebildete Person kann Schwierigkeiten haben, beginnend bei 40 in Vierschritten oder beginnend bei 20 in Zweischritten rückwärts zu zählen. Patienten dieses Stadiums erinnern allerdings noch einige Fakten, die sie selbst oder andere betreffen. Sie erinnern ihren Namen ebenso gut wie den des Ehepartners oder der Kinder. Sie brauchen keine Hilfe beim Toilettengang oder Essen, können aber Schwierigkeiten bei der Auswahl situationsgerechter Kleidung haben (z. B. wählen sie oft Hausschuhe für den Waldspaziergang).
- 6      **Schwere kognitive Leistungseinbußen**
- Die/Der Patient/in kann gelegentlich den Namen des Ehegatten/in vergessen, von dem ihr/sein Überleben abhängt. Keine Kenntnis kurz zurückliegender Ereignisse und eigener Erfahrungen. Lückenhafte Erinnerung an die eigene Vergangenheit. Jahreszeiten und zeitliche Veränderungen werden z. B. nicht mehr wahrgenommen. Sie/Er kann Schwierigkeiten haben, von zehn bis eins rückwärts zu zählen, gelegentlich sogar beim Vorwärtszählen von eins bis zehn. Benötigt Hilfe bei alltäglichen Verrichtungen, kann z. B. inkontinent werden oder Hilfe benötigen, um sich an bekannten Orten zurechtzufinden. Gelegentlich gelingt es aber auch ohne Hilfe. Der Tag-Nacht-Rhythmus ist häufig gestört. Beinahe immer wird der eigene Name erinnert. Häufig können noch bekannte von unbekanntem Personen unterschieden werden. Persönlichkeitsveränderungen und Gefühlsstörungen treten in den Vordergrund. Sehr variabel ausgeprägte Störungen sind: (a) Verfolgungsgedanken, z. B. wird der Betreuungsperson Betrug und Diebstahl unterstellt oder mit imaginären Personen oder dem eigenen Spiegelbild gesprochen, (b) Zwangssymptome, z. B. wird ständig ein und derselbe Gegenstand gereinigt, (c) Angstsymptome. Unruhe und aus der Vergangenheit nicht bekanntes aggressives Verhalten können auftreten, (d) fehlender Willensantrieb, z. B. kann erwünschtes Verhalten nicht mehr in die Tat umgesetzt werden, weil der Gedankengang dazu nicht mehr lange genug im Kopf behalten werden kann.
- 7      **Sehr schwere kognitive Leistungseinbußen**
- Häufig totaler Sprachverlust, gelegentlich sind noch sprachliche Automatismen erhalten. Harninkontinenz; sie/er ist beim Toilettengang und Essen auf Hilfe angewiesen. Verlust grundlegender psychomotorischer Fähigkeiten, kann z. B. nicht mehr laufen. Das Gehirn scheint den Körper nicht mehr steuern zu können. Häufig finden sich generalisierte und fokale neurologische Symptome.

## **B NINCDS-ADRDA-Kriterien für eine „wahrscheinliche“ und eine „mögliche“ Alzheimer-Demenz (McKhann, 1984)**

### **I. Wahrscheinliche AD**

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

### **II. Unterstützende Befunde für die Diagnose einer wahrscheinlichen AD**

- Zunehmende Verschlechterung spezifischer kognitiver Funktionen, wie z.B. der Sprache (Aphasie), der Motorik (Apraxie) oder der Wahrnehmung (Agnosie)
- Beeinträchtigung von Alltagsaktivitäten und Auftreten von Verhaltensänderungen
- Familienanamnese ähnlicher Erkrankungen (insbesondere, wenn neuropathologisch gesichert)
- Ergebnisse von Zusatzuntersuchungen:
  - Hinweise auf eine - in Verlaufskontrollen zunehmende - zerebrale Atrophie in bildgebenden Verfahren
  - Normalbefund bzw. unspezifische Veränderungen im EEG
  - Unauffälliger Liquorbefund (bei Standardprozeduren)

### **III. Klinische Befunde, die nach Ausschluss anderer Ursachen für die demenzielle Entwicklung mit einer wahrscheinlichen AD vereinbar sind**

- Vorübergehender Stillstand im Verlauf der Erkrankung
- Begleitbeschwerden wie Depression, Schlaflosigkeit, Inkontinenz, Illusionen, Halluzinationen,
- Wahnvorstellungen, plötzliche aggressive Ausbrüche, sexuelle Dysfunktionen und Gewichtsverlust
- Neurologische Auffälligkeiten (v.a. bei fortgeschrittener Erkrankung) wie erhöhter Muskeltonus, Myoklonien oder Gangstörungen
- Epileptische Anfälle bei fortgeschrittener Erkrankung
- Altersentsprechendes CT

#### **IV. Ausschlusskriterien**

- Plötzlicher, apoplektischer Beginn
- Fokale neurologische Zeichen wie Hemiparese, sensorische Ausfälle, Gesichtsfelddefekte oder Koordinationsstörungen in frühen Krankheitsstadien
- Epileptische Anfälle oder Gangstörungen zu Beginn oder in frühen Stadien der Erkrankung

#### **V. Mögliche AD**

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

---

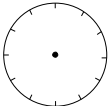
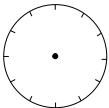
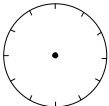
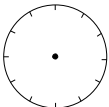
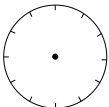
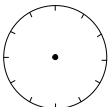
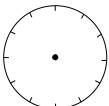
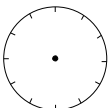
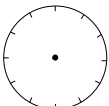
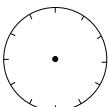
*Anmerkungen:* NINCDS = National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke; ADRDA = the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association.

### C Uhren-Einstellen-Test

Instruktion:

„Ich werde Ihnen nun gleich eine Uhrzeit sagen. Bitte stellen Sie den kleinen und großen Zeiger dieser Uhr entsprechend der genannten Uhrzeit ein. Die Uhrzeit ist ...“

Vor jedem Item ist darauf achten, dass der große Zeiger auf 12:00 Uhr gestellt wird und der kleine Zeiger auf 6:00 Uhr.

Item	Uhr	Stundenzeiger	Minutenzeiger
1. 10 Minuten nach 12 Uhr		<input type="text"/>	<input type="text"/>
2. 5:20 Uhr		<input type="text"/>	<input type="text"/>
3. 5 Minuten vor 11 Uhr		<input type="text"/>	<input type="text"/>
4. 8:40 Uhr		<input type="text"/>	<input type="text"/>
5. 20 Minuten nach 14:00 Uhr		<input type="text"/>	<input type="text"/>
6. 18:10 Uhr		<input type="text"/>	<input type="text"/>
7. 10 Minuten vor 20 Uhr		<input type="text"/>	<input type="text"/>
8. 5:10 Uhr		<input type="text"/>	<input type="text"/>
9. 10 nach 5 Uhr		<input type="text"/>	<input type="text"/>
10. 16:30 Uhr		<input type="text"/>	<input type="text"/>
<b>Summe</b>		_____	_____
<p><i>Anmerkung:</i> Die Zifferblätter in Spalte „Uhr“ erlauben das Erfassen der Lösungen des Patienten. Jede korrekte Lösung ist mit einem Punkt zu bewerten.</p>			

## D Uhren-Ablesen-Test

Instruktion:

„Können Sie bitte die Uhrzeit sagen, die diese Uhr anzeigt.“

Item	Antwort	Stundenzeiger	Minutenzeiger
1. 9:15 Uhr	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. 6:40 Uhr	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. 7:45 Uhr	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. 4:25 Uhr	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. 12:00 Uhr	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. 10:35 Uhr	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. 2:30 Uhr	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. 11:50 Uhr	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. 6:30 Uhr	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. 1:05 Uhr	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Summe</b>	_____	_____	_____
<p><i>Anmerkung: Jede korrekte Lösung ist mit einem Punkt zu bewerten.</i></p>			

## Literaturverzeichnis

- Adlam, A. L., Bozeat, S., Arnold, R., Watson, P. & Hodges, J. R. (2006). Semantic knowledge in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Cortex*, *42*, 675-684.
- Agrell, B. & Dehlin, O. (1998). The clock-drawing test. *Age and Ageing*, *27*, 399-403.
- Alladi, S., Xuereb, J., Bak, T., Nestor, P., Knibb, J., Patterson, K., et al. (2007). Focal cortical presentations of Alzheimer's disease. *Brain*, *130*, 2636-2645.
- Altmann, L. J. & McClung, J. S. (2008). Effects of semantic impairment on language use in Alzheimer's disease. *Seminars in Speech and Language*, *29*, 18-31.
- Alzheimer, A. (1907). Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. Vortrag auf der Versammlung Südwestdeutscher Irrenärzte in Tübingen am 3. und 4. November 1906. *Zeitschrift für Psychiatrie und psychisch-gerichtliche Medizin*, *64*, 146-148.
- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edn.* Washington DC: APA Press.
- Andersson, J. L., Ashburner, J. & Friston, K. (2001). A global estimator unbiased by local changes. *NeuroImage*, *13*, 1193-1206.
- Apostolova, L. G. & Thompson, P. M. (2008). Mapping progressive brain structural changes in early Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*, *46*, 1597-1612.
- Arendt, T. (2002). Neuronale Pathologie. In K. Beyreuther, K. M. Einhäupl, H. Förstl & A. Kurz (Eds.), *Demenzen* (pp. 118-129). Stuttgart: Thieme.
- Ashburner, J. & Friston, K. J. (1999). Nonlinear spatial normalization using basis functions. *Human Brain Mapping*, *7*, 254-266.
- Ashford, J. W. (2008). Screening for memory disorders, dementia and Alzheimer's disease. *Aging Health*, *4*, 399-432.
- Bassett, S. S., Yousem, D. M., Cristinzio, C., Kusevic, I., Yassa, M. A., Caffo, B. S., et al. (2006). Familial risk for Alzheimer's disease alters fMRI activation patterns. *Brain*, *129*, 1229-1239.
- Beblo, T. & Lautenbacher. (2006). *Neuropsychologie der Depression*. Göttingen: Hogrefe.
- Benson, D. F., Davis, R. J. & Snyder, B. D. (1988). Posterior cortical atrophy. *Archives of Neurology*, *45*, 789-793.
- Berger, G., Frolich, L., Weber, B. & Pantel, J. (2008). Diagnostic accuracy of the clock drawing test: the relevance of "time setting" in screening for dementia. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, *21*, 250-260.

- Bickel, H. (2000). Dementia syndrome and Alzheimer disease: an assessment of morbidity and annual incidence in Germany. *Gesundheitswesen*, 62, 211-218.
- Bickel, H. (2001). Dementia in advanced age: estimating incidence and health care costs. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*, 34, 108-115.
- Birks, J. (2006). Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane database of systematic Reviews (Online)*, CD005593.
- Blair, M., Kertesz, A., McMonagle, P., Davidson, W. & Bodi, N. (2006). Quantitative and qualitative analyses of clock drawing in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 12, 159-165.
- Blennow, K., de Leon, M. J. & Zetterberg, H. (2006). Alzheimer's disease. *Lancet*, 368, 387-403.
- Bodner, T., Delazer, M., Kemmler, G., Gurka, P., Marksteiner, J. & Fleischhacker, W. W. (2004). Clock drawing, clock reading, clock setting, and judgment of clock faces in elderly people with dementia and depression. *Journal of the American Geriatrics Society*, 52, 1146-1150.
- Bokde, A. L., Lopez-Bayo, P., Meindl, T., Pechler, S., Born, C., Faltraco, F., et al. (2006). Functional connectivity of the fusiform gyrus during a face-matching task in subjects with mild cognitive impairment. *Brain*, 129, 1113-1124.
- Bondi, M. W., Houston, W. S., Eyler, L. T. & Brown, G. G. (2005). fMRI evidence of compensatory mechanisms in older adults at genetic risk for Alzheimer disease. *Neurology*, 64, 501-508.
- Bookheimer, S. Y. & Burggren, A. (2009). APOE-4 genotype and neurophysiological vulnerability to Alzheimer's and cognitive aging. *Annual Review of Clinical Psychology*, 5, 343-362.
- Bookheimer, S. Y., Strojwas, M. H., Cohen, M. S., Saunders, A. M., Pericak-Vance, M. A., Mazziotta, J. C., et al. (2000). Patterns of brain activation in people at risk for Alzheimer's disease. *The New England Journal of Medicine*, 343, 450-456.
- Borod, J. C., Goodglass, H. & Kaplan, E. (1980). Normative data on the Boston Diagnostic Aphasia Examination, Parietal Lobe Battery, and the Boston Naming Test. *Journal of Clinical Neuropsychology*, 2, 209-215.
- Borson, S., Brush, M., Gil, E., Scanlan, J., Vitaliano, P., Chen, J., et al. (1999). The Clock Drawing Test: utility for dementia detection in multiethnic elders. *The Journals of Gerontology*, 54, M534-540.



- Boynton, G. M., Engel, S. A., Glover, G. H. & Heeger, D. J. (1996). Linear systems analysis of functional magnetic resonance imaging in human V1. *Journal of Neuroscience*, *16*, 4207-4221.
- Braak, H. & Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathologica*, *82*, 239-259.
- Braak, H. & Braak, E. (1997). Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories. *Neurobiology of Aging*, *18*, 351-357.
- Braak, H. & Braak, E. (2002). Neuroanatomie. In K. Beyreuther, K. M. Einhäupl, H. Förstl & A. Kurz (Eds.), *Demenzen* (pp. 118-129). Stuttgart: Thieme.
- Buckner, R. L., Andrews-Hanna, J. R. & Schacter, D. L. (2008). The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1124*, 1-38.
- Buckner, R. L., Bandettini, P. A., O'Craven, K. M., Savoy, R. L., Petersen, S. E., Raichle, M. E., et al. (1996). Detection of cortical activation during averaged single trials of a cognitive task using functional magnetic resonance imaging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *93*, 14878-14883.
- Buxton, R. B. (2009). *Introduction to Functional Magnetic Resonance Imaging: Principles and Techniques*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Cacho, J., Garcia-Garcia, R., Fernandez-Calvo, B., Gamazo, S., Rodriguez-Perez, R., Almeida, A., et al. (2005). Improvement pattern in the clock drawing test in early Alzheimer's disease. *European Neurology*, *53*, 140-145.
- Cahn-Weiner, D. A., Sullivan, E. V., Shear, P. K., Fama, R., Lim, K. O., Yesavage, J. A., et al. (1999). Brain structural and cognitive correlates of clock drawing performance in Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *5*, 502-509.
- Cahn-Weiner, D. A., Williams, K., Grace, J., Tremont, G., Westervelt, H. & Stern, R. A. (2003). Discrimination of dementia with lewy bodies from Alzheimer disease and Parkinson disease using the clock drawing test. *Cognitive and Behavioral Neurology*, *16*, 85-92.
- Caroli, A., Testa, C., Geroldi, C., Nobili, F., Barnden, L. R., Guerra, U. P., et al. (2007). Cerebral perfusion correlates of conversion to Alzheimer's disease in amnesic mild cognitive impairment. *Journal of Neurology*, *254*, 1698-1707.
- Cavanna, A. E. & Trimble, M. R. (2006). The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain*, *129*, 564-583.

- Celone, K. A., Calhoun, V. D., Dickerson, B. C., Atri, A., Chua, E. F., Miller, S. L., et al. (2006). Alterations in memory networks in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an independent component analysis. *Journal of Neuroscience*, *26*, 10222-10231.
- Chavhan, G. B. (2007). *MRI Made Easy*. Kent: Anshan Ltd.
- Chertkow, H., Whatmough, C., Saumier, D. & Duong, A. (2008). Cognitive neuroscience studies of semantic memory in Alzheimer's disease. *Progress in Brain Research*, *169*, 393-407.
- Chetelat, G., Landeau, B., Eustache, F., Mezenge, F., Viader, F., de la Sayette, V., et al. (2005). Using voxel-based morphometry to map the structural changes associated with rapid conversion in MCI: a longitudinal MRI study. *NeuroImage*, *27*, 934-946.
- Critchley, M. (1953). *The parietal lobe*. London: Edward Arnold.
- Cummings, J. L. (2004). Treatment of Alzheimer's disease: current and future therapeutic approaches. *Reviews in Neurological Diseases*, *1*, 60-69.
- Cummings, J. L. (2009). Defining and labeling disease-modifying treatments for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, *5*, 406-418.
- de Leon, M. J., Convit, A., Wolf, O. T., Tarshish, C. Y., DeSanti, S., Rusinek, H., et al. (2001). Prediction of cognitive decline in normal elderly subjects with 2-[(18)F]fluoro-2-deoxy-D-glucose/positron-emission tomography (FDG/PET). *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *98*, 10966-10971.
- Dickerson, B. C. (2007). Advances in functional magnetic resonance imaging: technology and clinical applications. *Neurotherapeutics*, *4*, 360-370.
- Dickerson, B. C., Salat, D. H., Bates, J. F., Atiya, M., Killiany, R. J., Greve, D. N., et al. (2004). Medial temporal lobe function and structure in mild cognitive impairment. *Annals of Neurology*, *56*, 27-35.
- Dickerson, B. C., Salat, D. H., Greve, D. N., Chua, E. F., Rand-Giovannetti, E., Rentz, D. M., et al. (2005). Increased hippocampal activation in mild cognitive impairment compared to normal aging and AD. *Neurology*, *65*, 404-411.
- Dickerson, B. C. & Sperling, R. A. (2008). Functional abnormalities of the medial temporal lobe memory system in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: insights from functional MRI studies. *Neuropsychologia*, *46*, 1624-1635.

- Dudas, R. B., Clague, F., Thompson, S. A., Graham, K. S. & Hodges, J. R. (2005). Episodic and semantic memory in mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*, *43*, 1266-1276.
- Estevez-Gonzalez, A., Garcia-Sanchez, C., Boltes, A., Otermin, P., Pascual-Sedano, B., Giromell, A., et al. (2004). Semantic knowledge of famous people in mild cognitive impairment and progression to Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *17*, 188-195.
- Ferri, C. P., Prince, M., Brayne, C., Brodaty, H., Fratiglioni, L., Ganguli, M., et al. (2005). Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*, *366*, 2112-2117.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E. & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, *12*, 189-198.
- Freedman, M., Leach, L., Kaplan, E., Winocur, G., Shulman, K. I. & Delis, D. C. (1994). *Clock Drawing: A neuropsychological Analysis*. New York: Oxford University Press.
- Friston, K. J., Holmes, A. P., Worsley, K. J., Poline, J.-B., Frith, C. D. & Frackowiak, R. S. J. (1995). Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. *Human Brain Mapping*, *2*, 189-210.
- Gainotti, G. & Marra, C. (1994). Some aspects of memory disorders clearly distinguish dementia of the Alzheimer's type from depressive pseudo-dementia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *16*, 65-78.
- Gainotti, G., Marra, C., Villa, G., Parlato, V. & Chiarotti, F. (1998). Sensitivity and specificity of some neuropsychological markers of Alzheimer dementia. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, *12*, 152-162.
- Gainotti, G., Parlato, V., Monteleone, D. & Carlomagno, S. (1992). Neuropsychological markers of dementia on visual-spatial tasks: a comparison between Alzheimer's type and vascular forms of dementia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *14*, 239-252.
- Gardini, S., De Beni, R., Cornoldi, C., Bromiley, A. & Venneri, A. (2005). Different neuronal pathways support the generation of general and specific mental images. *NeuroImage*, *27*, 544-552.
- Genovese, C. R., Lazar, N. A. & Nichols, T. (2002). Thresholding of statistical maps in functional neuroimaging using the false discovery rate. *NeuroImage*, *15*, 870-878.

- Goebel, R. (2007). Localization of Brain Activity using Functional Magnetic Resonance Imaging. In C. Stippich (Ed.), *Clinical functional MRI* (pp. 9-51). Berlin Heidelberg: Springer Verlag.
- Goebel, R. & Kriegeskorte, N. (2005). Funktionelle Magnetresonanztomographie. In H. Walter (Ed.), *Funktionelle Bildgebung in Psychiatrie und Psychotherapie* (pp. 22-30). Stuttgart: Schattauer Verlag.
- Goebel, R., Linden, D. E., Lanfermann, H., Zanella, F. E. & Singer, W. (1998). Functional imaging of mirror and inverse reading reveals separate coactivated networks for oculomotion and spatial transformations. *Neuroreport*, 9, 713-719.
- Gragnaniello, D., Kessler, J., Bley, M. & Mielke, R. (1998). Copying and free drawing by patients with Alzheimer disease of different dementia stages. *Der Nervenarzt*, 69, 991-998.
- Greenaway, M. C., Lacritz, L. H., Binegar, D., Weiner, M. F., Lipton, A. & Munro Cullum, C. (2006). Patterns of verbal memory performance in mild cognitive impairment, Alzheimer disease, and normal aging. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 19, 79-84.
- Grill-Spector, K. & Malach, R. (2004). The human visual cortex. *Annual Review of Neuroscience*, 27, 649-677.
- Grinstead, K. & Rusted, J. (2001). Do people with Alzheimer's disease have a disproportionate deficit in functional knowledge? Verbal versus motoric access to semantic memory. *Aging & Mental Health*, 5, 295-300.
- Gronholm, P., Rinne, J. O., Vorobyev, V. A. & Laine, M. (2007). Neural correlates of naming newly learned objects in MCI. *Neuropsychologia*, 45, 2355-2368.
- Guerin, F., Belleville, S. & Ska, B. (2002). Characterization of visuoconstructional disabilities in patients with probable dementia of Alzheimer's type. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 24, 1-17.
- Gusnard, D. A., Raichle, M. E. & Raichle, M. E. (2001). Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nature Reviews*, 2, 685-694.
- Hamalainen, A., Pihlajamaki, M., Tanila, H., Hanninen, T., Niskanen, E., Tervo, S., et al. (2007). Increased fMRI responses during encoding in mild cognitive impairment. *Neurobiology of Aging*, 28, 1889-1903.
- Hampel, H., Broich, K., Hoessler, Y. & Pantel, J. (2009). Biological markers for early detection and pharmacological treatment of Alzheimer's disease. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 11, 141-157.

- Hampel, H., Teipel, S. J. & Burger, K. (2007). Neurobiological early diagnosis of Alzheimer's disease. *Der Nervenarzt*, 78, 1310-1318.
- Harciarek, M. & Jodzio, K. (2005). Neuropsychological differences between frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: a review. *Neuropsychology Review*, 15, 131-145.
- Heinik, J., Solomesh, I., Raikher, B. & Lin, R. (2002). Can clock drawing test help to differentiate between dementia of the Alzheimer's type and vascular dementia? A preliminary study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 17, 699-703.
- Herholz, K., Salmon, E., Perani, D., Baron, J. C., Holthoff, V., Frolich, L., et al. (2002). Discrimination between Alzheimer dementia and controls by automated analysis of multicenter FDG PET. *NeuroImage*, 17, 302-316.
- Herrmann, N., Kidron, D., Shulman, K. I., Kaplan, E., Binns, M., Leach, L., et al. (1998). Clock tests in depression, Alzheimer's disease, and elderly controls. *International Journal of Psychiatry in Medicine*, 28, 437-447.
- Hildebrandt, H., Haldenwanger, A. & Eling, P. (2009). False recognition correlates with amyloid-beta (1-42) but not with total tau in cerebrospinal fluid of patients with dementia and mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 16, 157-165.
- Hodges, J. R., Salmon, D. P. & Butters, N. (1992). Semantic memory impairment in Alzheimer's disease: failure of access or degraded knowledge? *Neuropsychologia*, 30, 301-314.
- Holmes, A. P., Poline, J. B. & Friston, K. J. (1997). Characterizing brain images with the general linear model. In R. S. J. Frackowiak, K. J. Friston, C. D. Frith, R. J. Dolan & J. C. Mazziotta (Eds.), *Human Brain Function* (pp. 59-84). San Diego: Academic Press.
- Hou, C. E., Miller, B. L. & Kramer, J. H. (2005). Patterns of autobiographical memory loss in dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 20, 809-815.
- Ino, T., Asada, T., Ito, J., Kimura, T. & Fukuyama, H. (2003). Parieto-frontal networks for clock drawing revealed with fMRI. *Neuroscience research*, 45, 71-77.
- Ivanou, A. & Sindic, C. J. (2005). Cerebrospinal fluid TAU protein and amyloid beta42 in mild cognitive impairment: prediction of progression to Alzheimer's disease and correlation with the neuropsychological examination. *Neurocase*, 11, 32-39.
- Johnson, S. C., Schmitz, T. W., Moritz, C. H., Meyerand, M. E., Rowley, H. A., Alexander, A. L., et al. (2006). Activation of brain regions vulnerable to Alzheimer's disease: the effect of mild cognitive impairment. *Neurobiology of Aging*, 27, 1604-1612.

- Juby, A., Tench, S. & Baker, V. (2002). The value of clock drawing in identifying executive cognitive dysfunction in people with a normal Mini-Mental State Examination score. *Canadian Medical Association Journal*, 167, 859-864.
- Kempler, D., Van Lancker, D. & Read, S. (1988). Proverb and idiom comprehension in Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 2, 38-49.
- Kirby, M., Denihan, A., Bruce, I., Coakley, D. & Lawlor, B. A. (2001). The clock drawing test in primary care: sensitivity in dementia detection and specificity against normal and depressed elderly. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 16, 935-940.
- Kircher, T. T., Weis, S., Freymann, K., Erb, M., Jessen, F., Grodd, W., et al. (2007). Hippocampal activation in patients with mild cognitive impairment is necessary for successful memory encoding. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 78, 812-818.
- Kitabayashi, Y., Ueda, H., Narumoto, J., Nakamura, K., Kita, H. & Fukui, K. (2001). Qualitative analyses of clock drawings in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 55, 485-491.
- Kleist, K. (1912). Der Gang und der gegenwärtige Stand der Apraxieforschung. *Neurologie und Psychiatrie*, 1, 342-352.
- Kojima, N. & Shirao, T. (2007). Synaptic dysfunction and disruption of postsynaptic drebrin-actin complex: a study of neurological disorders accompanied by cognitive deficits. *Neuroscience Research*, 58, 1-5.
- Kopelman, M. D. (1989). Remote and autobiographical memory, temporal context memory and frontal atrophy in Korsakoff and Alzheimer patients. *Neuropsychologia*, 27, 437-460.
- Kraepelin, E. (1910). *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Aerzte*. Leipzig: Verlag von Johann Ambrosius Barth.
- Kriegeskorte, N. & Goebel, R. (2001). An efficient algorithm for topologically correct segmentation of the cortical sheet in anatomical mr volumes. *NeuroImage*, 14, 329-346.
- Lee, H., Swanwick, G. R., Coen, R. F. & Lawlor, B. A. (1996). Use of the clock drawing task in the diagnosis of mild and very mild Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics*, 8, 469-476.
- Lee, K. S., Kim, E. A., Hong, C. H., Lee, D. W., Oh, B. H. & Cheong, H. K. (2008). Clock drawing test in mild cognitive impairment: quantitative analysis of four scoring methods and qualitative analysis. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 26, 483-489.

- Leyhe, T., Erb, M., Milian, M., Eschweiler, G. W., Ethofer, T., Grodd, W., et al. (2009). Changes in cortical activation during retrieval of clock time representations in patients with mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 27, 117-132.
- Leyhe, T., Milian, M., Müller, S., Eschweiler, G. W. & Saur, R. (2009). The minute hand phenomenon in the Clock Test of patients with early Alzheimer disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 22, 119-129.
- Leyhe, T., Müller, S., Milian, M., Eschweiler, G. W. & Saur, R. (2009). Impairment of episodic and semantic autobiographical memory in patients with mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 47, 2464-2469.
- Libon, D. J., Swenson, R. A., Barnoski, E. J. & Sands, L. P. (1993). Clock drawing as an assessment tool for dementia. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 8, 405-415.
- Lin, K. N., Wang, P. N., Chen, C., Chiu, Y. H., Kuo, C. C., Chuang, Y. Y., et al. (2003). The three-item clock-drawing test: a simplified screening test for Alzheimer's disease. *European Neurology*, 49, 53-58.
- Lind, J., Persson, J., Ingvar, M., Larsson, A., Cruts, M., Van Broeckhoven, C., et al. (2006). Reduced functional brain activity response in cognitively intact apolipoprotein E epsilon4 carriers. *Brain*, 129, 1240-1248.
- Logothetis, N. K., Guggenberger, H., Peled, S. & Pauls, J. (1999). Functional imaging of the monkey brain. *Nature Neuroscience*, 2, 555-562.
- Logothetis, N. K., Pauls, J., Augath, M., Trinath, T. & Oeltermann, A. (2001). Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature*, 412, 150-157.
- Logothetis, N. K. & Wandell, B. A. (2004). Interpreting the BOLD signal. *Annual Review of Physiology*, 66, 735-769.
- Lyketsos, C. G., Szekely, C. A., Mielke, M. M., Rosenberg, P. B. & Zandi, P. P. (2008). Developing new treatments for Alzheimer's disease: the who, what, when, and how of biomarker-guided therapies. *International Psychogeriatrics*, 20, 871-889.
- Machulda, M. M., Ward, H. A., Borowski, B., Gunter, J. L., Cha, R. H., O'Brien, P. C., et al. (2003). Comparison of memory fMRI response among normal, MCI, and Alzheimer's patients. *Neurology*, 61, 500-506.
- Manos, P. J. (1999). Ten-point clock test sensitivity for Alzheimer's disease in patients with MMSE scores greater than 23. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 14, 454-458.

- Manos, P. J. & Wu, R. (1994). The ten point clock test: a quick screen and grading method for cognitive impairment in medical and surgical patients. *International Journal of Psychiatry in Medicine*, 24, 229-244.
- Martin, A. (2007). The representation of object concepts in the brain. *Annual Review of Psychology*, 58, 25-45.
- Martin, A. & Chao, L. L. (2001). Semantic memory and the brain: structure and processes. *Current Opinion in Neurobiology*, 11, 194-201.
- Maurer, K. & Maurer, U. (2002). *Alzheimer. Das Leben eines Arztes und die Karriere einer Krankheit*. München: Piper Verlag.
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D. & Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34, 939-944.
- McShane, R., Areosa Sastre, A. & Minakaran, N. (2006). Memantine for dementia. *Cochrane database of systematic Reviews (Online)*, CD003154.
- Mendez, M. F., Ala, T. & Underwood, K. L. (1992). Development of scoring criteria for the clock drawing task in Alzheimer's disease. *Journal of the American Geriatrics Society*, 40, 1095-1099.
- Milner, A. D. & Goodale, M. A. (2008). Two visual systems re-viewed. *Neuropsychologia*, 46, 774-785.
- Minati, L., Edginton, T., Bruzzone, M. G. & Giaccone, G. (2009). Current concepts in Alzheimer's disease: a multidisciplinary review. *American Journal of Alzheimer's Disease and other Dementias*, 24, 95-121.
- Minoshima, S., Giordani, B., Berent, S., Frey, K. A., Foster, N. L. & Kuhl, D. E. (1997). Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, 42, 85-94.
- Moretti, R., Torre, P., Antonello, R. M. & Cazzato, G. (2000). Ten-Point Clock test: a correlation analysis with mini-mental state and proverb interpretation score in Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology*, 7, 746.
- Morris, J. C., Heyman, A., Mohs, R. C., Hughes, J. P., van Belle, G., Fillenbaum, G., et al. (1989). The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*, 39, 1159-1165.



- Mosconi, L., Tsui, W. H., De Santi, S., Li, J., Rusinek, H., Convit, A., et al. (2005). Reduced hippocampal metabolism in MCI and AD: automated FDG-PET image analysis. *Neurology*, *64*, 1860-1867.
- Moscovitch, M., Rosenbaum, R. S., Gilboa, A., Addis, D. R., Westmacott, R., Grady, C., et al. (2005). Functional neuroanatomy of remote episodic, semantic and spatial memory: a unified account based on multiple trace theory. *Journal of Anatomy*, *207*, 35-66.
- Murphy, K. J., Rich, J. B. & Troyer, A. K. (2006). Verbal fluency patterns in amnesic mild cognitive impairment are characteristic of Alzheimer's type dementia. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *12*, 570-574.
- Nagahama, Y., Okina, T., Suzuki, N., Nabatame, H. & Matsuda, M. (2005). Neural correlates of impaired performance on the clock drawing test in Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *19*, 390-396.
- Nelson, P. T., Braak, H. & Markesbery, W. R. (2009). Neuropathology and cognitive impairment in Alzheimer disease: a complex but coherent relationship. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, *68*, 1-14.
- Nestor, P. J., Fryer, T. D., Smielewski, P. & Hodges, J. R. (2003). Limbic hypometabolism in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Annals of Neurology*, *54*, 343-351.
- Nestor, P. J., Scheltens, P. & Hodges, J. R. (2004). Advances in the early detection of Alzheimer's disease. *Nature Medicine*, *10 Suppl*, 34-41.
- O'Rourke, N., Tuokko, H., Hayden, S. & Lynn Beattie, B. (1997). Early identification of dementia: predictive validity of the clock test. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *12*, 257-267.
- Ogawa, S., Lee, T. M., Kay, A. R. & Tank, D. W. (1990). Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *87*, 9868-9872.
- Palop, J. J., Chin, J. & Mucke, L. (2006). A network dysfunction perspective on neurodegenerative diseases. *Nature*, *443*, 768-773.
- Passafiume, D., Di Giacomo, D. & Carolei, A. (2006). Word-stem completion task to investigate semantic network in patients with Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology*, *13*, 460-464.
- Patterson, K., Nestor, P. J. & Rogers, T. T. (2007). Where do you know what you know? The representation of semantic knowledge in the human brain. *Nature Reviews*, *8*, 976-987.

- Perry, R. J. & Hodges, J. R. (1999). Attention and executive deficits in Alzheimer's disease. A critical review. *Brain*, 122, 383-404.
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, 256, 183-194.
- Petersen, R. C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rabins, P. V., et al. (2001). Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, 58, 1985-1992.
- Petersen, R. C. & Negash, S. (2008). Mild cognitive impairment: an overview. *CNS Spectrums*, 13, 45-53.
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G. & Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*, 56, 303-308.
- Petrella, J. R., Prince, S. E., Wang, L., Hellegers, C. & Doraiswamy, P. M. (2007). Prognostic value of posteromedial cortex deactivation in mild cognitive impairment. *PLoS one*, 2, e1104.
- Petrella, J. R., Wang, L., Krishnan, S., Slavin, M. J., Prince, S. E., Tran, T. T., et al. (2007). Cortical deactivation in mild cognitive impairment: high-field-strength functional MR imaging. *Radiology*, 245, 224-235.
- Pinto, E. & Peters, R. (2009). Literature review of the Clock Drawing Test as a tool for cognitive screening. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 27, 201-213.
- Poeppel, D. & Hickok, G. (2004). Towards a new functional anatomy of language. *Cognition*, 92, 1-12.
- Poettrich, K., Weiss, P. H., Werner, A., Lux, S., Donix, M., Gerber, J., et al. (2009). Altered neural network supporting declarative long-term memory in mild cognitive impairment. *Neurobiology of Aging*, 30, 284-298.
- Powlishta, K. K., Von Dras, D. D., Stanford, A., Carr, D. B., Tsering, C., Miller, J. P., et al. (2002). The clock drawing test is a poor screen for very mild dementia. *Neurology*, 59, 898-903.
- Price, D. L. (2000). Aging of the brain and dementia of the Alzheimer's type. In E. R. Kandel, J. H. Schwartz & T. M. Jessel (Eds.), *Principles of Neural Science* (4th. ed., pp. 1149-1161). United States of America: McGraw-Hill.
- Rascovsky, K., Salmon, D. P., Ho, G. J., Galasko, D., Peavy, G. M., Hansen, L. A., et al. (2002). Cognitive profiles differ in autopsy-confirmed frontotemporal dementia and AD. *Neurology*, 58, 1801-1808.

- Reisberg, B., Ferris, S. H., de Leon, M. J. & Crook, T. (1988). Global Deterioration Scale (GDS). *Psychopharmacology Bulletin*, 24, 661-663.
- Ries, M. L., Schmitz, T. W., Kawahara, T. N., Torgerson, B. M., Trivedi, M. A. & Johnson, S. C. (2006). Task-dependent posterior cingulate activation in mild cognitive impairment. *NeuroImage*, 29, 485-492.
- Robbins, T. W. (2007). Shifting and stopping: fronto-striatal substrates, neurochemical modulation and clinical implications. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*, 362, 917-932.
- Rosen, B. R., Buckner, R. L. & Dale, A. M. (1998). Event-related functional MRI: past, present, and future. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95, 773-780.
- Rouleau, I., Salmon, D. P. & Butters, N. (1996). Longitudinal analysis of clock drawing in Alzheimer's disease patients. *Brain and Cognition*, 31, 17-34.
- Rouleau, I., Salmon, D. P., Butters, N., Kennedy, C. & McGuire, K. (1992). Quantitative and qualitative analyses of clock drawings in Alzheimer's and Huntington's disease. *Brain and Cognition*, 18, 70-87.
- Royall, D. R. (1996). Comments on the executive control of clock-drawing. *Journal of the American Geriatrics Society*, 44, 218-219.
- Salmon, D. P. & Bondi, M. W. (1999). Neuropsychology of Alzheimer's disease. In R. D. Terry, R. Katzman, K. L. Bick & S. S. Sisodia (Eds.), *Alzheimer Disease* (pp. 39-56). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkens.
- Salmon, D. P. & Bondi, M. W. (2009). Neuropsychological assessment of dementia. *Annual Review of Psychology*, 60, 257-282.
- Saur, R., Erb, M., Milian, M., Eschweiler, G. W., Ethofer, T., Grodd, W., et al. (2008). Änderungen kortikaler Aktivierungen während des Abrufs mentaler Uhrzeitrepräsentationen bei Patienten mit leichten kognitiven Störungen und beginnender Alzheimer Demenz. *Der Nervenarzt - Abstractband DGPPN Kongress 2008*, 79, 264.
- Saur, R., Milian, M., Erb, M., Eschweiler, G. W., Grodd, W. & Leyhe, T. (2009). Cortical activation during clock reading as a quadratic function of dementia state. *Journal of Alzheimer's Disease*, in Revision.
- Saur, R., Milian, M., Eschweiler, G. W. & Leyhe, T. (2008). Das Minutenzeiger-Phänomen beim Uhrentest – ein Indikator für beginnende Alzheimer-Demenz? *Zeitschrift für Neuropsychologie – Abstractband der Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropsychologie 2008*, 19, 196.

- Saur, R., Milian, M., Erb, M., Eschweiler, G. W., Grodd, W. & Leyhe, T. (2009). Intensität kortikaler Aktivierung beim Uhrenablesen als quadratische Funktion des kognitiven Status bei Patienten mit leichter kognitiver Störung und Alzheimer-Demenz. In F. Schneider & M. Grözinger (Eds.), *Psychische Erkrankungen in der Lebensspanne. Abstractband zum DGPPN Kongress 2009* (pp. 26-27). Berlin: Kulturbuch Verlag.
- Schmidtke, K. & Olbrich, S. (2007). The Clock Reading Test: validation of an instrument for the diagnosis of dementia and disorders of visuo-spatial cognition. *International Psychogeriatrics*, 19, 307-321.
- Schröder, J., Pantel, J., Schönknecht, P. & Essig, M. (2003). Die Magnetresonanztomographie in der klinischen Diagnostik. *Radiologe*, 43, 513-520.
- Selkoe, D. J. (2002). Alzheimer's disease is a synaptic failure. *Science*, 298, 789-791.
- Sevostianov, A., Horwitz, B., Nechaev, V., Williams, R., Fromm, S. & Braun, A. R. (2002). fMRI study comparing names versus pictures of objects. *Human Brain Mapping*, 16, 168-175.
- Shulman, K. I. (2000). Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test? *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 15, 548-561.
- Shulman, K. I. & Gold, D. P. (1993). Clock-Drawing and dementia in the community: a longitudinal study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 8, 487-496.
- Shulman, K. I., Shedletsky, P. & Silver, I. J. (1986). The challenge of time: Clock – drawing and cognitive function in elderly. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 1, 135-140.
- Small, S. A., Perera, G. M., DeLaPaz, R., Mayeux, R. & Stern, Y. (1999). Differential regional dysfunction of the hippocampal formation among elderly with memory decline and Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, 45, 466-472.
- Smith, C. D., Andersen, A. H., Kryscio, R. J., Schmitt, F. A., Kindy, M. S., Blonder, L. X., et al. (1999). Altered brain activation in cognitively intact individuals at high risk for Alzheimer's disease. *Neurology*, 53, 1391-1396.
- Sperling, R. (2007). Functional MRI studies of associative encoding in normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1097, 146-155.
- Squire, L. R. (2004). Memory systems of the brain: a brief history and current perspective. *Neurobiology of Learning and Memory*, 82, 171-177.
- Squire, L. R., Stark, C. E. & Clark, R. E. (2004). The medial temporal lobe. *Annual Review of Neuroscience*, 27, 279-306.

- Strang, J. M., Donnelly, K. Z., Grohman, K. & Kleiner, J. (2002). Verbal learning and visuo-motor attention in Alzheimer's disease and geriatric depression. *Brain and Cognition*, 49, 216-220.
- Sunderland, T., Hill, J. L., Mellow, A. M., Lawlor, B. A., Gundersheimer, J., Newhouse, P. A., et al. (1989). Clock drawing in Alzheimer's disease. A novel measure of dementia severity. *Journal of the American Geriatrics Society*, 37, 725-729.
- Talairach, J. & Tournoux, P. (1988). *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain*. Stuttgart Thieme.
- Taylor, K. I. & Monsch, A. U. (2004). The Neuropsychology of Alzheimer's disease. . In R. W. Richter & B. Zoeller Richter (Eds.), *Alzheimer's Disease – The Basics: A Physician's Guide to the Practical Management* (pp. 109-120). Totowa: Hamana Press Inc.
- Thalmann, B., Spiegel, R., Stähelin, H. B., Brubacher, D., Ermini-Fünfschilling, D., Bläsi, S., et al. (2002). Dementia screening in general practice: optimised scoring for the Clock Drawing Test. *Brain Aging* 2, 36-43.
- Thomann, P. A., Toro, P., Dos Santos, V., Essig, M. & Schroder, J. (2008). Clock drawing performance and brain morphology in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain and Cognition*, 67, 88-93.
- Thompson-Schill, S. L. (2003). Neuroimaging studies of semantic memory: inferring "how" from "where". *Neuropsychologia*, 41, 280-292.
- Tirado, V., Motta, M., Aguirre-Acevedo, D. C., Pineda, D. A. & Lopera, F. (2008). Analysis of intrusive errors in a memory test as possible pre-clinical marker of familial Alzheimer disease, in E280A presenilin-1 mutation carrier. *Revista de Neurologia*, 47, 290-294.
- Trivedi, M. A., Wichmann, A. K., Torgerson, B. M., Ward, M. A., Schmitz, T. W., Ries, M. L., et al. (2006). Structural MRI discriminates individuals with Mild Cognitive Impairment from age-matched controls: A combined neuropsychological and voxel based morphometry study. *Alzheimer's and Dementia*, 2, 296-302.
- Trojano, L., Grossi, D., Linden, D. E., Formisano, E., Goebel, R., Cirillo, S., et al. (2002). Coordinate and categorical judgements in spatial imagery. An fMRI study. *Neuropsychologia*, 40, 1666-1674.
- Tulving, E. (2002). Episodic memory: from mind to brain. *Annual Review of Psychology*, 53, 1-25.

- Tuokko, H., Hadjistavropoulos, T., Miller, J. A. & Beattie, B. L. (1992). The Clock Test: a sensitive measure to differentiate normal elderly from those with Alzheimer disease. *Journal of the American Geriatrics Society*, 40, 579-584.
- Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., Crivello, F., Etard, O., Delcroix, N., et al. (2002). Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *NeuroImage*, 15, 273-289.
- Ueda, H., Kitabayashi, Y., Narumoto, J., Nakamura, K., Kita, H., Kishikawa, Y., et al. (2002). Relationship between clock drawing test performance and regional cerebral blood flow in Alzheimer's disease: a single photon emission computed tomography study. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 56, 25-29.
- Ungerleider, L. G. & Haxby, J. V. (1994). 'What' and 'where' in the human brain. *Current Opinion in Neurobiology*, 4, 157-165.
- van der Vlies, A. E., Verwey, N. A., Bouwman, F. H., Blankenstein, M. A., Klein, M., Scheltens, P., et al. (2009). CSF biomarkers in relationship to cognitive profiles in Alzheimer disease. *Neurology*, 72, 1056-1061.
- Victoroff, J., Ross, G. W., Benson, D. F., Verity, M. A. & Vinters, H. V. (1994). Posterior cortical atrophy. Neuropathologic correlations. *Archives of Neurology*, 51, 269-274.
- Vogel, A., Gade, A., Stokholm, J. & Waldemar, G. (2005). Semantic memory impairment in the earliest phases of Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 19, 75-81.
- Wallin, A. K., Blennow, K., Andreasen, N. & Minthon, L. (2006). CSF biomarkers for Alzheimer's Disease: levels of beta-amyloid, tau, phosphorylated tau relate to clinical symptoms and survival. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 21, 131-138.
- Wandell, B. A., Dumoulin, S. O. & Brewer, A. A. (2007). Visual field maps in human cortex. *Neuron*, 56, 366-383.
- Weishaupt, D., Knöchli, V. D. & Marincek, B. (2009). *Wie funktioniert MRI?: Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanztomographie* Berlin: Springer.
- Wermke, M., Sorg, C., Wohlschläger, A. M. & Drzezga, A. (2008). A new integrative model of cerebral activation, deactivation and default mode function in Alzheimer's disease. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 35 Suppl 1, 12-24.
- Wierenga, C. E. & Bondi, M. W. (2007). Use of functional magnetic resonance imaging in the early identification of Alzheimer's disease. *Neuropsychology Review*, 17, 127-143.

- Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., Jelic, V., Fratiglioni, L., Wahlund, L. O., et al. (2004). Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Journal of Internal Medicine*, 256, 240-246.
- Wishart, H. A., Saykin, A. J., Rabin, L. A., Santulli, R. B., Flashman, L. A., Guerin, S. J., et al. (2006). Increased brain activation during working memory in cognitively intact adults with the APOE epsilon4 allele. *The American Journal of Psychiatry*, 163, 1603-1610.
- Wolf-Klein, G. P., Silverstone, F. A., Levy, A. P. & Brod, M. S. (1989). Screening for Alzheimer's disease by clock drawing. *Journal of the American Geriatrics Society*, 37, 730-734.
- Woo, B. K., Rice, V. A., Legendre, S. A., Salmon, D. P., Jeste, D. V. & Sewell, D. D. (2004). The clock drawing test as a measure of executive dysfunction in elderly depressed patients. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 17, 190-194.
- World Health Organization. (1992). *Tenth revision of the International Classification of Diseases. Chapter 5 (F): Mental and behavioural disorders (including disorders of psychological development). Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines*. Geneva: World Health Organization.
- Worsley, K. J., Evans, A. C., Marrett, S. & Neelin, P. (1992). A three-dimensional statistical analysis for CBF activation studies in human brain. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 12, 900-918.
- Yamamoto, S., Mogi, N., Umegaki, H., Suzuki, Y., Ando, F., Shimokata, H., et al. (2004). The clock drawing test as a valid screening method for mild cognitive impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 18, 172-179.