



Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
der Technischen Universität München  
– Direktor: Univ.- Prof. Dr. J. Förstl –

**Unterschiede in der funktionellen Netzwerkaktivierung in Patienten mit leichter  
kognitiver Störung und in gesunden Kontrollpersonen während des  
Erinnerungsprozesses mittels fMRT:  
Eine multivariate unabhängige Komponenten – Analyse**

Teodora Stambolieva

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin  
der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades  
eines  
*Doktors der Medizin (Dr. med.)*  
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny  
Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. A. Kurz  
2. Univ.- Prof. Dr. C. Zimmer

Die Dissertation wurde am 30.10.2015 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 06.07.2016 angenommen.

# Inhaltsverzeichnis

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>III</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>V</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS</b> .....	<b>VII</b>
<b>1 EINLEITUNG</b> .....	<b>1</b>
1.1 Die Alzheimer-Krankheit .....	2
1.2 Leichte kognitive Störung (LKS) und Demenz .....	6
1.3 Gedächtnisformen und ihre neuronale Korrelate.....	9
1.3.1 Gedächtnisformen .....	10
1.3.2 Einprägen und Abrufen .....	11
1.4 Grundlagen der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT).....	13
1.4.1 Magnetresonanztomographie (MRT).....	14
1.4.2 FMRT und der BOLD-Kontrast.....	17
1.4.3 FMRT-Datenanalyse .....	20
1.4.3.1 Korrektur der Kopfbewegungsartefakte (realignment).....	20
1.4.3.2 FMRT- Schichtkorrektur (slice-time-correction).....	21
1.4.3.3 Funktionell-strukturelles Koregistrieren (coregistration).....	21
1.4.3.4 Räumliche Normalisierung (normalisation).....	22
1.4.3.5 Räumliche Filterung / Glättung (smoothing).....	23
1.4.3.6 Statistische Analyse .....	23
<b>2 FRAGESTELLUNG</b> .....	<b>28</b>
<b>3 MATERIALIEN UND METHODEN</b> .....	<b>29</b>
3.1 Versuchsteilnehmer .....	29
3.2 Untersuchungsablauf.....	32
3.3 FMRT-Datenerfassung.....	35

3.4	FMRT – Datenanalyse.....	36
3.5	Statistische multivariate GIFT-Analyse .....	37
4	<b>ERGEBNISSE</b> .....	<b>39</b>
4.1	Aktivierungsmuster während der Erinnerungsperiode.....	39
4.2	Zwischen - Gruppenanalyse .....	45
5	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>48</b>
6	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>52</b>
7	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>54</b>

## Abkürzungsverzeichnis

<b>ACC</b>	<i>Anteriorer Cingulärer Cortex</i>
<b>AD</b>	<i>Alzheimer - Demenz</i>
<b>AIC</b>	<i>Akaike's Information Criterion</i>
<b>AK</b>	<i>Alzheimer - Krankheit</i>
<b>aLKS</b>	<i>amnestische Leichte kognitive Störung</i>
<b>A-LKS-m</b>	<i>Multiple – domain – a-LKS</i>
<b>A-LKS-s</b>	<i>Amnestische LKS - single domain</i>
<b>ALM</b>	<i>Allgemeines Lineares Modell</i>
<b>APOE</b>	<i>Apolipoprotein E</i>
<b>APP</b>	<i>Amyloid – Precursorprotein</i>
<b>A<math>\beta</math></b>	<i>Amyloid <math>\beta</math></i>
<b>BA</b>	<i>Brodman Area</i>
<b>BOLD</b>	<i>Blood Oxygenation Level Dependent</i>
<b>CA</b>	<i>Cornu ammonis</i>
<b>CDR</b>	<i>Clinical Dementia Rating</i>
<b>CERAD</b>	<i>Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's disease</i>
<b>CT</b>	<i>Computertomographie</i>
<b>Deoxy - Hb</b>	<i>Desoxyhämoglobin</i>
<b>DMN</b>	<i>Default Mode Netzwerk</i>
<b>DSM-IV-TR</b>	<i>Diagnosics and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision</i>
<b>EPI</b>	<i>Echo planar imaging</i>
<b>FDG - PET</b>	<i>Fluorodeoxyglukose – PET</i>
<b>FWE</b>	<i>Familywise Error</i>
<b>FMRIB</b>	<i>Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain Software Library</i>
<b>FMRT</b>	<i>Funktionelle Magnetresonanztomographie</i>
<b>FoV</b>	<i>Field of view</i>
<b>GDS</b>	<i>Global Deterioration Scale</i>
<b>GIFT</b>	<i>Group ICA for fMRT toolbox</i>
<b>GK</b>	<i>Gesunde Kontrollpersonen</i>

<b>GRE</b>	<i>Gradienten – Echo</i>
<b>HERA</b>	<i>Hemispheric Encoding and Retrieval Asymmetry</i>
<b>IC</b>	<i>Independent Component</i>
<b>ICA</b>	<i>Independent Component Analysis</i>
<b>LKS</b>	<i>Leichte kognitive Störung</i>
<b>MBNT</b>	<i>Modifizierter <b>B</b>oston Naming Test</i>
<b>MCI</b>	<i>Mild Cognitive Impairment</i>
<b>MDL</b>	<i>Minimum Description Length</i>
<b>MMST</b>	<i>Mini Mental Status Test</i>
<b>MNI</b>	<i>Montreal Neurological Institute</i>
<b>MR</b>	<i>Magnetresonanz</i>
<b>MRT</b>	<i>Magnetresonanztomographie</i>
<b>MTL</b>	<i>Medialer Temporallappen</i>
<b>Na-LKS-m</b>	<i>Multiple – domain – <b>na-LKS</b></i>
<b>Na-LKS-s</b>	<i>Nicht – <b>amnestischem LKS</b> - single domain</i>
<b>NINCDS - ADRDA</b>	<i>National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's disease and Related Disorders Association</i>
<b>Oxy – Hb</b>	<i>Oxyhämoglobin</i>
<b>PCA</b>	<i>Principle Components Analysis</i>
<b>PCC</b>	<i>Posterioren Cingulären Cortex</i>
<b>PET</b>	<i>Positronenemissionstomographie</i>
<b>PPC</b>	<i>Posteriorer parietaler Cortex</i>
<b>PSEN</b>	<i>Presenelin</i>
<b>SE</b>	<i>Spin – Echo</i>
<b>SICA</b>	<i>Spatial Independent Component Analysis</i>
<b>SPECT</b>	<i>Single Photon Emission Computed Tomography</i>
<b>SPM</b>	<i>Statistical Parametric Mapping</i>
<b>T</b>	<i>Tesla</i>
<b>TE</b>	<i>Echo Time</i>
<b>TI</b>	<i>Inversion Time</i>
<b>TICA</b>	<i>Temporal Independent Component Analysis</i>
<b>TR</b>	<i>Repetition Time</i>

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Progression der leichten kognitiven Störung zur Alzheimer Demenz (AD) (Peterson R. D., 2001).....	2
<b>Abbildung 2:</b> Unterformen der Leichten Kognitiven Störung (LKS) (Maler, 2009).....	7
<b>Abbildung 3:</b> Klinische diagnostische Kriterien für LKS und Alzheimer-Demenz und die korrespondierenden Werte auf dem CDR- und GD-Skala (Peterson, 2003).....	8
<b>Abbildung 4:</b> Die inhaltliche Klassifizierung nach Endel Tulving beschreibt fünf Gedächtnissysteme (Tulving E. R., 2006). ....	10
<b>Abbildung 5:</b> Änderung des Blutflusses im Rahmen einer Hirnaktivierung (Mayer, 2014). ..	17
<b>Abbildung 6:</b> Zeitlicher Verlauf der BOLD-Antwort (Kesavadas, 2008). ....	19
<b>Abbildung 7:</b> Model für die ICA – Gruppenanalyse (Egolf, 2007). ....	25
<b>Abbildung 8:</b> Statistisch signifikante Aktivierungen im Bereich des primären visuellen Kortex (primär visuelles Netzwerk, IC 32). ....	40
<b>Abbildung 9:</b> Statistisch signifikante Aktivierungen im Bereich des sekundären visuellen Kortex (sekundär visuelles Netzwerk, IC 15+16).....	40
<b>Abbildung 10:</b> Statistisch signifikante Aktivierungen im Bereich der Insula und des anterioren cingulären Cortex ( Salienz – Netzwerk ) (IC 4).....	41
<b>Abbildung 11:</b> Statistisch signifikante Aktivierungen des linken Aufmerksamkeitsnetzwerkes 1 und 2 (IC 1 und 7). ....	41
<b>Abbildung 12:</b> Statistisch signifikante Aktivierungen des rechten Aufmerksamkeitsnetzwerkes 1 und 2 (IC 5 und 12). ....	42
<b>Abbildung 13:</b> Statistisch signifikante Aktivierungen des parietalen Netzwerkes ( IC 19). ...	42
<b>Abbildung 14:</b> Statistisch signifikante Aktivierungen im Bereich des frontalen Aufmerksamkeitsnetzwerkes (IC 6). ....	43
<b>Abbildung 15:</b> Statistisch signifikante Aktivierungen im Bereich des medialen präfrontalen Kortex ( vorderes Default Mode Netzwerk ) (IC 24). ....	43
<b>Abbildung 16:</b> Statistisch signifikante Aktivierungen im Bereich des posterioren Default Mode Netzwerkes (DMN) (IC 28).....	44
<b>Abbildung 17:</b> Statistisch signifikante Aktivierungen im Bereich des senso-motorischen Netzwerkes (IC 27).....	44

<b>Abbildung 18:</b> Beispiel für kalottennahes Artefakt.....	45
<b>Abbildung 19:</b> Glashirn-Projektion der signifikanten ( $p < 0,05$ , korrigiert auf cluster - level) Voxel bezüglich IC 6. Vermehrte Aktivierung in der LKS-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe im Bereich des frontalen Aufmerksamkeitsnetzwerks. ....	46
<b>Abbildung 20:</b> Glashirn-Projektion der signifikanten ( $p < 0,05$ , korrigiert auf cluster - level) Voxel bezüglich IC 27. Vermehrte Aktivierung in der LKS-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe im Bereich des senso-motorischen Netzwerks. ....	46
<b>Abbildung 21:</b> Glashirn-Projektion der signifikanten ( $p < 0,05$ , korrigiert auf cluster - level) Voxel bezüglich IC 24. Vermehrte Aktivierung in der LKS-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe im Bereich des dorsalen anterioren cingulären Kortex (ACC) (BA 32), Gyrus prefrontalis (vorderes Default Mode Netzwerk). ....	47
<b>Abbildung 22:</b> Glashirn-Projektion der signifikanten ( $p < 0,05$ , korrigiert auf cluster - level) Voxel bezüglich IC 32. Vermehrte Aktivierung in der Kontrollgruppe gegenüber der LKS- Gruppe im Bereich des primär visuellen Netzwerks. ....	47

## **Tabellenverzeichnis**

<b><i>Tabelle 1:</i></b> Demographische Information über die Probanden.....	30
<b><i>Tabelle 2:</i></b> Ein- und Ausschlusskriterien.....	31
<b><i>Tabelle 3:</i></b> Gedächtnisleistung der gesunden Kontrollen (GK).....	34
<b><i>Tabelle 4:</i></b> Gedächtnisleistung der LKS-Patienten.....	35



## 1 Einleitung

Die Alzheimer – Krankheit (AK) ist die häufigste Ursache für Demenz im Alter. Sie führt zu schwerer Behinderung und Pflegebedürftigkeit des Patienten. Die AK betrifft am häufigsten Menschen höheren Alters. Mit der steigenden Lebenserwartung und mit der demographischen Entwicklung der Bevölkerung wird eine erhebliche Zunahme der Prävalenz der Alzheimer-Demenz in den nächsten Jahren erwartet. Dies bringt enorme emotionale, soziale und finanzielle Belastung für die Familien der Betroffenen und die Gesellschaft mit sich. Deshalb ist es sehr wichtig, die medizinische Diagnostik und Behandlung der Alzheimer-Krankheit zu optimieren. Ein Ziel ist es, die Erkrankung in einem frühen Stadium zu diagnostizieren. Eine frühzeitige Diagnosestellung noch im prä-dementiellen Stadium könnte zu einer zuverlässigen Prognose für das weitere Fortschreiten des kognitiven Abbaus in das dementielle Stadium führen (Winblad, 2004).

Den Symptomen der Alzheimer-Krankheit liegt ein langsam fortschreitender neurodegenerativer Prozess zugrunde, der sich durch ein ausgedehntes prädementielles Stadium auszeichnet. In diesem Stadium weisen die Patienten außer gelegentlich leichten Gedächtnisproblemen keine Symptome auf. Untersuchungen haben gezeigt, dass ein Teil der Patienten in diesem Stadium die Kriterien des Syndroms der leichten kognitiven Störung (LKS) erfüllen. LKS stellt im Spektrum der kognitiven Störungen ein Übergangsstadium zwischen altersgemäßer kognitiver Leistungsfähigkeit und beginnender Alzheimer-Demenz dar. Patienten mit LKS in ihrer amnestischen Form haben ein erhöhtes Risiko Alzheimer-Demenz zu entwickeln. Die jährliche Progressionsrate von der LKS zur Demenz beträgt 12-15% (Winblad, 2004). Langzeitstudien haben gezeigt, dass etwa 40 % der LKS-Patienten in den nächsten 5 Jahren an Alzheimer-Demenz erkrankt sind (siehe *Abbildung 1*).

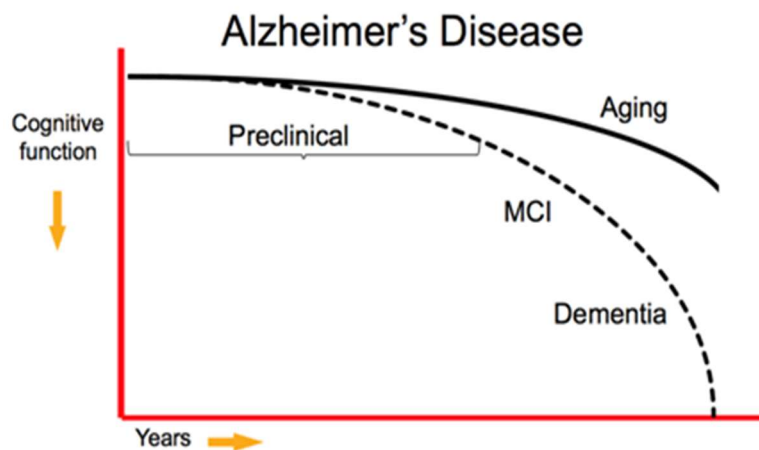


Abbildung 1: Progression der leichten kognitiven Störung zur Alzheimer Demenz (AD) (Petersen, 2001).

Die leichte kognitive Störung vom amnestischen Subtyp als mögliches Prodromalstadium von Alzheimer ist in den letzten Jahren Mittelpunkt von vielen Untersuchungen geworden. Forscher versuchen, neue Verfahren zu entwickeln, die die frühe Diagnose der Alzheimer-Demenz im Anfangsstadium ermöglichen. Moderne bildgebende Verfahren wie die Positronenemissionstomographie (PET) und die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT), die auch funktionelle durch die AK bedingte Veränderungen abbilden könnten hierbei einen wertvollen Beitrag leisten.

## 1.1 Die Alzheimer-Krankheit

Die Alzheimer-Krankheit ist eine langsam progrediente neurodegenerative Erkrankung, die zur Beeinträchtigung der Kognition, der Bewältigung der täglichen Aktivitäten, und zu einer Reihe von neuropsychiatrischen Verhaltensauffälligkeiten führt.

Die mittlere Prävalenzrate für die Alzheimer-Demenz bei den 60- bis 64-Jährigen ist unter 1% und steigt fast exponentiell mit dem Alter an. Die Prävalenz der Erkrankung verdoppelt sich alle 5 Jahre und erreicht bei den über 85-Jährigen in der westlichen Welt einen Wert zwischen 24% und 33% (Ferri, 2005).

Die Alzheimer-Krankheit ist eine genetisch heterogene Erkrankung, die in ihrer Form familiär und sporadisch auftreten kann. Die familiäre Form ist autosomal dominant und wird durch über 100 Mutationen von verschiedenen Genen wie Amyloid-Vorläufer-Protein (APP)-Gen, Präsenelin 1 oder 2 (PSEN 1 oder 2)-Gen verursacht. Die ersten

## Einleitung

Symptome treten noch vor dem 65. Lebensjahr auf. Diese Form ist mit einer Prävalenz unter 0,1% insgesamt sehr selten. Das einzige bisher gesicherte Risikogen für die familiäre und sporadische Alzheimer-Krankheit ist das Apolipoprotein E (APOE)-Gen auf dem Chromosom 19, bei dem das Vorhandensein der  $\epsilon 4$  - Allel mit einem 3- bis 15-fachen erhöhten Risiko für die Erkrankung assoziiert ist (Blennow, 2006).

Neben dem Altern und der genetischen Disposition wurden auch andere mögliche Risikofaktoren der Alzheimer-Krankheit untersucht. Epidemiologische Studien zeigen einen Zusammenhang zwischen einem niedrigem Bildungsniveau und einer erhöhten Wahrscheinlichkeit, an der AK zu erkranken. Als weitere Risikofaktoren gelten noch vorangegangene Schädelhirntraumen, Hypercholesterinämie, Rauchen, Adipositas und vaskuläre Erkrankungen, einschließlich arterielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit, Atherosklerose und Diabetes.

Im frühen klinischen Stadium der Alzheimer-Krankheit treten Defizite im episodischen Gedächtnis, in den verbalen Fähigkeiten und visuell-räumlichen Wahrnehmungen und in der Aufmerksamkeit auf. Die sensomotorische Leistung und das Prozeduralgedächtnis sind anfangs noch intakt (Jalbert, 2008). Die kognitive Leistung nimmt progredient in allen Bereichen der kognitiven Funktionen ab. Am schwerwiegendsten sind die Funktionen beeinträchtigt, die vermutlich im medialen und lateralen Temporallappen ausgeführt werden, nämlich das episodische und semantische Gedächtnis (Folstein, 1975).

Die Kriterien für die klinische Diagnose der Alzheimer-Krankheit sind im Diagnostik and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR) (Nasreddine, 2005) und vom National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) (McKhann, 1984) definiert und werden am häufigsten in der Klinik und in der Forschung angewendet. Die DSM-IV-TR-Kriterien setzen die Anwesenheit von Gedächtnisstörung und Beeinträchtigung in mindestens noch einer Domäne der Kognition wie Sprache, Wahrnehmung, motorische Fähigkeiten oder in den exekutiven Funktionen für mindestens 6 Monate voraus (Nasreddine, 2005). Die NINCDS/ADRDA - Kriterien teilen die Wahrscheinlichkeit einer Alzheimer-Demenz in drei Kategorien ein: eindeutige (klinische Diagnose, kombiniert mit histologischem Nachweis einer Alzheimer-Krankheit), wahrscheinliche (klinische Diagnose ohne histologischen Nachweis), und mögliche (atypische Symptomatik ohne ersichtliche alternative Diagnose, ohne histologischen Nachweis) Alzheimer-Demenz (McKhann, 1984).

## Einleitung

Beide Klassifikationen setzen einen typischen schleichenden Beginn der Symptomatik, kontinuierliche Verschlechterung der kognitiven Funktionen und den Ausschluss von anderen systemischen oder neurologischen Erkrankungen, die zu progressiven, kognitiven oder zu Gedächtnisdefiziten führen könnten, voraus.

Das meist verbreitete neuropsychologische Screeningverfahren zur Sicherung der Alzheimer-Demenz ist der Mini-Mental-Status-Test (MMST) (Crum, 1993), der eine kurze Beurteilung von Sprache, Gedächtnis und Orientierung bietet. Dieser Test ist abhängig vom Alter, Geschlecht, Bildungsniveau und kulturellen Hintergrund (Dufouil, 2000) und zeigt eine geringere Sensitivität für Patienten im Anfangsstadium der Demenz (Tombaugh, 1992). Deshalb wurden weitere Tests eingeführt, die einige Schwächen des MMST ausgleichen und in den frühen Phasen der Alzheimer-Krankheit diagnostisch hilfreich sein können. Solche sind zum Beispiel das Montreal Cognitive Assessment (Nasreddine, 2005) oder der Blessed Test of Information, Memory, and Concentration (Blessed, 1953). Für eine ausführliche Untersuchung wird die neuropsychologische Batterie des Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD) (Morris, 1989) angewendet, die aus sieben Tests, einschließlich MMST besteht. Diese Batterietests sind detaillierter und zeitaufwendiger als die einfachen Screeningverfahren, erlauben aber die Erfassung von mehreren kognitiven Symptomen gleichzeitig.

Die Alzheimer-Erkrankung kann nur durch Hirnautopsie oder –biopsie endgültig diagnostiziert werden. Die charakteristischen histopathologischen Veränderungen der Alzheimer-Krankheit bestehen in senilen Plaques und neurofibrillären Ablagerungen („Tangles“) in Strukturen der medialen Temporallappen und in der Großhirnrinde, und in einer Degeneration von Neuronen und Synapsen. Die Plaques bestehen hauptsächlich aus dem Amyloid- $\beta$ -Peptid, das im Rahmen des normalen Zellzyklus durch Freisetzung aus dem Amyloid-Vorläufer-Protein (APP) produziert wird. Bei der Alzheimer-Krankheit vermutet man ein gestörtes Gleichgewicht zwischen Produktion und Clearance vom A $\beta$ -Peptid im Gehirn als initiales Ereignis, das zur neuronalen Degeneration und Demenz führt (Iqbal, 2005).

Die intrazellulär gelegenen neurofibrillären „Tangles“ bei der Alzheimer-Krankheit bestehen aus pathologischen Tau-Protein-Aggregaten. Tau-Protein ist ein normales Protein, das an der Stabilisierung und dem Aufbau der Mikrotubuli in den Axonen beteiligt ist. Dieses bildet unlösliche Aggregate, wenn es stärker phosphoryliert oder hyperphosphoryliert wird, die zur Störung des axonalen Transports und damit zur

## Einleitung

Beeinträchtigung der neuronalen und synaptischen Funktionen führen (Doody, 2003). Die Ablagerung der neurofibrillären „Tangles“ ist eine der ersten pathologischen Veränderungen im neurodegenerativen Prozess der Alzheimer-Krankheit und beginnt systematisch in den Neuronen der transentorhinalen Regionen, und breitet sich in den Hippocampus, in die Amygdala und später in die Assoziationsareale des Neokortex aus.

Charakteristisch für die Alzheimer-Demenz ist auch eine progressive Abnahme der cholinergen Transmission durch Degeneration der cholinergen Neuronen in der Großhirnrinde und im Hippocampus, und durch verminderte Aktivität der Cholinacetyltransferase, das verantwortliche Enzym für die Synthese von Acetylcholin. Die aktuelle Therapie mit Acetylcholinesterase-Hemmern setzt genau auf diese Entdeckung an und zielt eine Verbesserung der cholinergen Stoffwechsellage in den betroffenen Hirnregionen an (Doody, 2003).

Im Rahmen der Alzheimer-Krankheit manifestiert sich eine Atrophie des gesamten Hirnvolumens vor allem im Bereich des medialen Temporallappens, einschließlich des Hippocampus und des entorhinalen Kortex (Scheltens, 2000). Die Lokalisation und das Ausmaß der Atrophie können mittels struktureller MRT und CT dargestellt werden. Andere kraniale bildgebende Verfahren wie die Single-Photon-Emissions-Tomographie (SPECT) und die Positron-Emission-Tomographie mit Fluorodeoxyglukose (FDG-PET) zeigen eine zerebrale Minderperfusion und einen Glukose-Hypometabolismus im temporalen, parietalen und posterioren cingulären Kortex (Dickerson, 2005), die gut mit dem Schweregrad und der Prognose der Alzheimer-Demenz korrelieren (Ashford, 2000). Untersuchungen des Liquors von Alzheimer-Patienten zeigen einen erniedrigten beta-Amyloid-Wert, als Folge der Ablagerung der Peptide in den Plaques und die verminderte Diffusion ins Liquor, und erhöhten Tau- Protein-Wert, was mit der zunehmenden neuronalen und axonalen Degeneration assoziiert wird (Andreasen, 2003). FDG-PET und die Liquordiagnostik können mit einer hohen Sensitivität und Spezifität die Alzheimer-Krankheit im Frühstadium erfassen und ermöglichen eine individuelle Vorhersage über das Fortschreiten der Erkrankung.

## 1.2 Leichte kognitive Störung (LKS) und Demenz

„Mild Cognitive Impairment“ (MCI) oder „Leichte Kognitive Störung“ (LKS) wird als heterogenes klinisches Syndrom definiert, bei dem die betroffenen Personen messbare kognitive Defizite, vor allem Gedächtnisdefizite aufweisen, aber laut DSM IV (Diagnostik and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition)- Kriterien nicht dement sind. Diese Personen zeigen einen Abfall ihrer kognitiven Leistungsfähigkeit, der keinem normalen Alterungsprozess entspricht, bewältigen aber ihre täglichen Aktivitäten, wie Beruf, Haushalt und soziale Kontakte ohne größere Probleme, was wiederum die Definition der Demenz nicht erfüllt.

Der Begriff „Mild Cognitive Impairment“ wurde zum ersten Mal 1999 von Petersen und Mitarbeitern der Mayo Klinik, definiert. Die Kriterien, die von der Mayo Clinic Group entwickelt wurden, sind die am weitesten verbreiteten, die zum Diagnostizieren der LKS benutzt werden (Petersen, 1999). Sie lauten: (1) subjektive Gedächtnisbeschwerden, die fremdanamnestisch bestätigt worden sind, (2) signifikante Leistungsminderung in alters – und bildungsangepassten Gedächtnistests, (3) keine Einbuße in sonstigen kognitiven Leistungen, (4) intakte Aktivitäten des täglichen Lebens und (5) keine Demenz (Petersen, 1999). Diese Kriterien beziehen sich vor allem auf LKS-Patienten mit Defiziten in der Gedächtnisleistung, die im Bereich zwischen altersgemäßer kognitiver Leistungsfähigkeit und leichter Demenz liegen. Es gibt LKS-Patienten, die die oben genannten Kriterien erfüllen, aber kognitive Defizite in anderen Domänen als Gedächtnis aufweisen. Deshalb wurde das Konzept der LKS erweitert, indem eine Einteilung in vier Subtypen entwickelt wurde (Dierckx, 2007).

Je nachdem ob die Gedächtnisfunktion oder eine andere kognitive Domäne betroffen ist, wird LKS in amnestischer LKS und nicht – amnestischer LKS eingeteilt. Bei der amnestischen LKS wird eine Form mit alleiniger Beeinträchtigung der Gedächtnisleistung von einer anderen Form mit Einbußen in mehreren Domänen wie Gedächtnis, Sprache, Aufmerksamkeit oder optisch-räumliche Fähigkeiten unterschieden. Die nicht-amnestische LKS wird ebenfalls in zwei Subtypen unterteilt, mit einer oder mehreren betroffenen kognitiven Störungen, die alle das Gedächtnis nicht betreffen (siehe *Abbildung 2*) (Petersen, 2004; Fischer, 2007).

## Einleitung

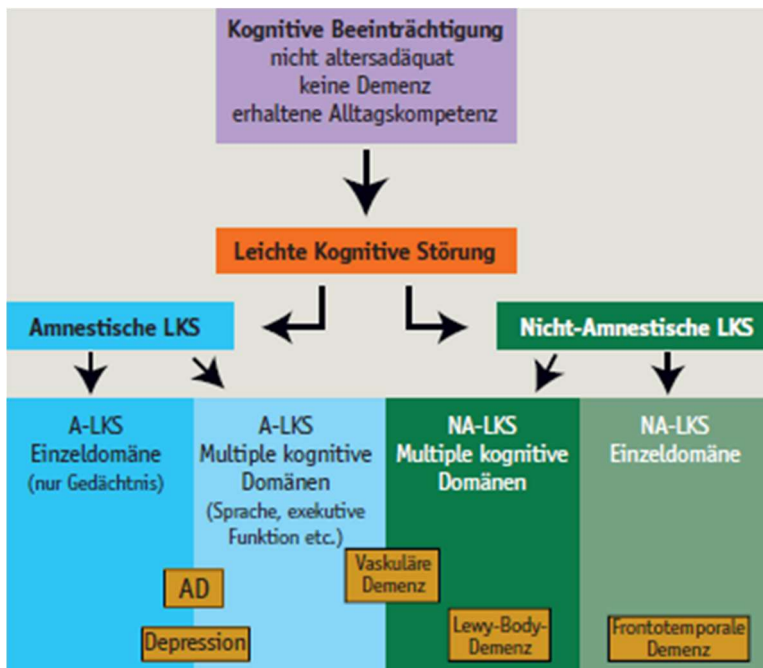


Abbildung 2: Unterformen der Leichten Kognitiven Störung (LKS) (Maler, 2009).

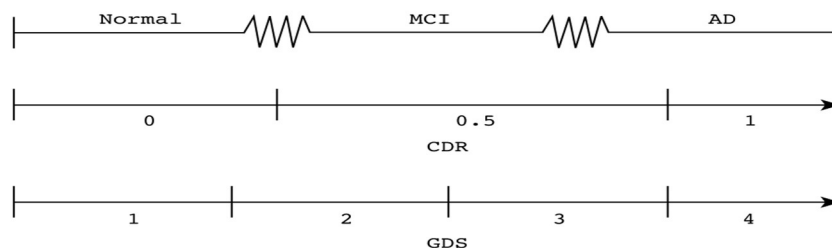
Klinische Studien zeigen, dass Menschen mit LKS, besonders mit beiden amnestischen Subtypen, ein erhöhtes Risiko haben eine Demenz, vor allem eine Alzheimer - Demenz zu entwickeln. Deshalb wird die amnestische LKS auch als Prodromalstadium der Alzheimer-Krankheit bezeichnet (Fischer, 2007).

Die Zahlen bezüglich der Prävalenz und der Progressionsrate von LKS zur Demenz in der Bevölkerung variieren stark in den verschiedenen epidemiologischen Studien. Der Grund dafür sind die Unterschiede in den Definitionen und Kriterien der Erkrankung, die in der heutigen Literatur existieren, und die verschiedenen klinisch – neurologischen Tests, die benutzt wurden, um die Patienten mit LKS zu diagnostizieren. Die Prävalenz der Erkrankung in der älteren Population liegt zwischen 3% und 19 % mit einer Inzidenz von 8 – 58 pro 1000 pro Jahr. Studien der Mayo Klinik berichten, dass über 12% der über 70jährigen LKS haben. Die Konversionsrate zur Demenz liegt in den epidemiologischen Studien zwischen 10 – 15 % pro Jahr im Vergleich zu 1 – 2 % pro Jahr bei gesunden Personen in derselben Altersgruppe (Gauthier, 2006). Viele Patienten mit LKS bleiben stabil, ohne sich weiter zu verändern oder zu verschlechtern, manche kehren sogar zu einem altersentsprechenden gesunden Zustand zurück, aber mehr als die Hälfte der Betroffenen verschlechtern sich und entwickeln in den nächsten 5 Jahren eine Demenz.

Bis jetzt existieren keine einheitlichen Testverfahren, die die Diagnose amnestische LKS sicherstellen. Es ist immer noch eine klinische Diagnose aufgrund von subjektiven

## Einleitung

Gedächtnisbeschwerden der Patienten, bestätigt von einem Informanten, und aufgrund von Leistungsminderung in verschiedenen neuropsychologischen und Gedächtnistests, die nicht so erheblich ist, um eine Demenz zu haben. Petersen und Kollegen definieren LKS als eine Standardabweichung von mindestens 1,5 unter dem Normbereich für gesunde Individuen in demselben Alter und Ausbildungsniveau. Auf den Demenzbeurteilungsskalen „Global Deterioration Scale“ (GDS) (Morris, 1993) oder „Clinical Dementing Rating“ (CDR) (Jack, 1999) befindet sich LKS zwischen den gesunden Werten und Werten für „leichte Demenz“. Auf der CDR erhalten LKS-Patienten einen Wert von 0,5, wobei CDR 0 „gesunde Individuen“ und CDR 1 „leichte Demenz“ ist. Eine Variante des CDR ist die sogenannte „Sum of Boxes“ (CDR-SOB), die zu einer genaueren Beurteilung der Patienten aus sechs Lebensbereiche auf einer Scala von 0 bis 3 führt. Das Ergebnis des CDR-SOB präsentiert die Summe der Ergebnisse der einzelnen Lebensbereiche (Gedächtnis, Orientierung, Urteilsvermögen, Sozialverhalten, Freizeitverhalten, Körperpflege) (O'Bryant, 2008). Auf der GDS, 7 – Stufen – Skala, entwickelt von Reisberg und Kollegen 1982, hat LKS einen Wert von 2, d.h. zweifelhafte kognitive Leistungseinbuße, wobei GDS 1 als keine und GDS 7 als sehr schwere kognitive Leistungseinbuße definiert wird (Reisberg, 1982)(siehe *Abbildung 3*).



**Abbildung 3: Klinische diagnostische Kriterien für LKS und Alzheimer-Demenz und die korrespondierenden Werte auf dem CDR- und GD-Skala (Peterson, 2003).**

Neuroradiologische bildgebende Verfahren wie Magnetresonanztomographie und Positron-Emission-Tomographie sind sensitiv für Veränderungen im Gehirn, die mit kognitiven Defiziten vor allem Gedächtnisdefiziten assoziiert sind. Atrophie des medialen Temporallappens und insbesondere des Hippocampus im MRT ist charakteristisch für eine amnestische LKS und hat hohen prädiktiven Wert für eine Progression zur Alzheimer – Demenz (Chételat, 2003). In Fluorodeoxyglucose – PET



## Einleitung

zeigen LKS-Patienten, verglichen mit gesunden Individuen, einen verminderten Glukose-Metabolismus im medialen Temporallappen (Fleischman, 1999).

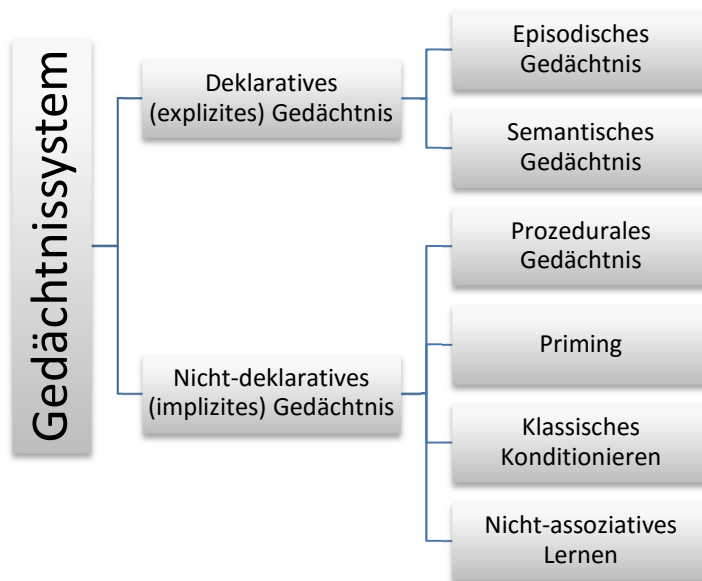
Ein weiteres Diagnosekriterium für die LKS ist die Bestimmung spezifischer Biomarker im Liquor. Diese haben einen hohen prädiktiven Wert für die Progression der Erkrankung zu einer Alzheimer-Demenz. Dazu gehören das hyperphosphorylierte Tau-Protein (Phospho-Tau) und die zu  $\beta$ -Amyloidplaques aggregierten A $\beta$ -Peptiden. Eine erhöhte Konzentration vom hyperphosphorylierten Tau-Protein im Liquor scheint spezifisch für die AK und für die Abgrenzung von kognitiv gesunden Kontrollpersonen zu sein. Studien haben gezeigt, dass fast alle Patienten mit LKS, die eine AK entwickelten, erhöhte Phospho-Tau-Werte im Liquor aufweisen (Andreasen, 2003). A $\beta$ -Peptide mit 42 Aminosäuren (A $\beta$ 42) sind besonders häufig in den  $\beta$ -Amyloidplaques und messen eine erniedrigte Konzentration im Liquor von Patienten mit AK. Erhöhtes hyperphosphoryliertes Tau-Protein und erniedrigtes A $\beta$ 42 im Liquor gehören in den NINCDS/ADRDA-Forschungskriterien zu den unterstützenden Merkmalen der AK (Andreasen, 2003).

### **1.3 Gedächtnisformen und ihre neuronale Korrelate**

Eines der ersten Symptome der Alzheimer-Demenz ist die Abnahme der Gedächtnisleistung. Unter Gedächtnis versteht man die Fähigkeit des Gehirns Informationen aufzunehmen (einprägen), beizubehalten und bei Bedarf wieder abzurufen (Scoville, 1957). Untersuchungen an Patienten mit Hirnläsionen gaben Aufschluss über die biologische Organisation des menschlichen Gedächtnisses. Lokalisierbare Läsionen führten zu dramatischen und häufig unerwarteten Gedächtnisdefiziten und vermittelten somit Kenntnisse darüber, welche Hirnregionen an bestimmten Gedächtnisprozessen beteiligt sind. Erst mit der Entwicklung moderner funktioneller Bildgebung wie die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) und Positron-Emissions-Tomographie (PET) konnten neuere Erkenntnisse über die Gedächtnisprozesse gewonnen werden, die in einem gesunden Gehirn während einer spezifischen Gedächtnisaufgabe stattfinden (Scoville, 1957).

### 1.3.1 Gedächtnisformen

Das menschliche Gedächtnis besteht aus multiplen Systemen mit unterschiedlichen Merkmalen und Spezialisierungen, die in Bezug auf Inhalt und Dauer klassifiziert werden können. Nach der Dauer der Informationsspeicherung wird Langzeit- von Kurzzeitgedächtnis unterschieden. Das Kurzzeit- oder Arbeitsgedächtnis beschreibt die Fähigkeit begrenzte Mengen an Informationen vorübergehend in einer schnell zugänglichen Form zu speichern. Das Beibehalten dieser Informationen im Arbeitsgedächtnis kann einige Sekunden bis einige Minuten dauern, aber nie länger. Im Gegensatz dazu werden große Mengen an Informationen im Langzeitgedächtnis für einen unbegrenzten Zeitraum gespeichert. Je nach Gedächtnisinhalten unterscheidet man bei dem Langzeitgedächtnis-System das deklarative (explizite) und das nicht-deklarative (implizite) Gedächtnis (siehe *Abbildung 4*).



**Abbildung 4:** Die inhaltliche Klassifizierung nach Endel Tulving beschreibt fünf Gedächtnissysteme (Tulving, 2006).

Das deklarative Gedächtnis speichert bewusst Erinnerungen an Fakten und an persönlich erlebten Ereignissen. Das nicht-deklarative Gedächtnis beinhaltet Fertigkeiten und Verhaltensweisen, die automatisiert sind und nicht-bewusst ausgeführt werden. Dazu gehören motorische Abläufe wie Fahrradfahren, Schwimmen, Tanzen. Die verschiedenen Gedächtnissysteme können bezüglich der Art der Informationen, die sie verarbeiten und ihrer Funktion voneinander

## Einleitung

unterschieden werden. Eine wichtige Funktion des deklarativen Gedächtnisses ist, die Einzigartigkeit eines Ereignisses, das zu einer bestimmten Zeit und an einem bestimmten Ort geschieht zu erkennen und einzuprägen. Das nicht-deklarative Gedächtnis zeichnet sich durch die Fähigkeit aus, die bekannten Elemente aus einer Reihe von einzelnen Ereignissen zu extrahieren (Tulving, 1983).

Das deklarative Gedächtnis ist eines der ersten von der Alzheimer-Demenz betroffenen Gedächtnissystemen. Studien an Patienten mit fokaler Amnesie zeigen, dass diese Art von Gedächtnis durch bilaterale Läsionen im Bereich der medialen temporalen (Hippocampus und parahippocampalen Kortex) und der diencephalen (Thalamus) Hirnregionen beeinträchtigt wird (Carlesimo, 1992). Das berühmteste Beispiel dafür ist der Patient H. M., dem aufgrund einer nicht behandelbaren Epilepsie beide vorderen Pole der Temporallappen auf beiden Seiten seines Gehirns chirurgisch entfernt wurden. Nach diesem Eingriff konnte sich der Patient keine neue explizite Information mehr einprägen.

Ähnlich wie H. M. weisen Alzheimer-Patienten im Anfangsstadium der Erkrankung typischerweise ein Defizit in der Einprägung von neuen episodischen Inhalte auf, während Ereignisse aus der weit entfernten Vergangenheit ohne Probleme abgerufen werden können. Ein weiteres Charakteristikum der Alzheimer-Krankheit ist eine ausgedehnte Atrophie im Bereich des medialen Temporallappens. Dies führt zu der Annahme, dass Schädigungen im MTL-Bereich für die Defizite im deklarativen Gedächtnis bei der Alzheimer-Krankheit verantwortlich sind (Graf, 1985).

Neurofunktionelle Bildgebungsstudien gesunder Probanden haben nachgewiesen, dass während des Einprägens von neuen Gedächtnisinhalten und deren beabsichtigten Abrufs Aktivierungen im medialen Temporallappen lokalisiert werden können (Suzuki, 1994).

### **1.3.2 Einprägen und Abrufen**

Eine weitere Einteilung des deklarativen Gedächtnissystems unterscheidet das episodische Gedächtnis vom semantischen Gedächtnis. Das semantische Gedächtnis speichert allgemeine, von der Person unabhängige Ereignisse und Fakten über die Welt, wie zum Beispiel Kenntnisse über Politik oder Geschichte.

## Einleitung

Das episodische Gedächtnis ist ein kognitives System, das laut Tulving (Schacter, 1999), das Einprägen, Speichern und Abrufen von spezifischen Erlebnissen aus dem eigenen Leben und Fakten über die eigene Biographie mit ihren zeitlichen und räumlichen Komponenten ermöglicht. Das Einprägen gehört zu den Prozessen, die zur Bildung von neuen Gedächtnisinhalten führen. Das Einprägen von episodischen Gedächtnisinhalten kann bewusst erfolgen, wenn die Personen aufgefordert werden, sich etwas im Rahmen eines Gedächtnistests zu merken oder unbewusst, wenn es spontan erfolgt. Als Speichern wird die längerfristige Aufrechterhaltung dieser Gedächtnisinhalte bezeichnet, die durch Konsolidierung ins Langzeitgedächtnis überführt werden. Der Prozess des Abrufs ermöglicht den Zugang zu den gespeicherten Informationen. In diesem Begriff werden die Suche, die Einsicht und die Abfrage der Gedächtnisinhalte über persönliche Erlebnisse aus der Vergangenheit zusammengefasst (Tulving, 1994). Die episodische Gedächtnisleistung wird durch direkte oder explizite Gedächtnistests, wie freies oder hinweisgestütztes Erinnern, oder Erkennen von Informationen (z. B. Wortlisten, kurze Geschichten usw.), die vorher gelernt wurden klinisch untersucht (Squire, 1992).

Als eine der ersten von der Alzheimer-Krankheit betroffenen Gedächtnisformen steht das episodische Gedächtnis im Mittelpunkt intensiver Forschung. Ein Ziel dieser Forschung ist die Lokalisierung spezifischer neuronaler Korrelate, die die kognitiven Prozesse des Einprägens (encoding) und des Abrufs (retrieval) von episodischen Gedächtnisinhalten unterstützen. Läsionsstudien haben den medialen Temporallappen und den Frontallappen als Schlüssellocalisationen für beide episodischen Prozesse hervorgehoben. Nur aufgrund von Läsionsdaten ist es schwer, die neuronalen Korrelate der einzelnen Prozesse zu differenzieren. Die Läsionen nach einer Hirnschädigung führen häufig zu Defiziten in beiden Funktionen. Im Gegensatz dazu ermöglicht die neurofunktionelle Bildgebung separate Messungen der Hirnaktivität während des Einprägens und des Abrufs.

Mit Hilfe der fMRT und PET konnten Unterschiede in den Aktivierungsmustern dieser zwei Prozesse beobachtet werden. Bezüglich des Frontallappens wurden diese Unterschiede anhand des HERA-Modells (hemispheric encoding and retrieval asymmetry) erläutert. Laut HERA ist der linke präfrontale Kortex mehr am Prozess des Einprägens beteiligt, und der rechte präfrontale Kortex wird mehr während des Abrufs von episodischen Gedächtnisinhalten in Anspruch genommen (Wagner, 2005), (Daselaar, 2004). Weitere fMRT-Studien weisen darauf hin, dass spezifische parietale

## Einleitung

Regionen während episodischer Abrufaufgaben aktiv sind. Bedeutende Aktivierungen wurden im posterioren parietalen Cortex (PPC) beschrieben, einschließlich Lobuli parietales superior und inferior, sowie mediale Strukturen, die sich vom Precuneus bis zu den posterioren cingulären und retrosplenialen Kortex ausdehnen (Cabeza, 2000). Neuere fMRT-Studien von gesunden Probanden weisen darauf hin, dass die Aktivierungen im Bereich des MTLs während des Einprägens und des Abrufs in ihrer Lokalisation übereinstimmen. Diese Erkenntnis deutet darauf hin, dass das Abrufen von episodischen Gedächtnisinhalten zur Reaktivierung von Hirnstrukturen innerhalb der parahippocampalen Region und der hippocampalen Formation führt, die ursprünglich am Einprägen dieser Gedächtnisinhalte beteiligt waren (Smith, 2002).

Die neuronale Hirnaktivität während des Einprägens oder des Abrufs unterscheidet sich bezüglich der Bedingungen, bei welchen die Stimuli im Rahmen der experimentellen Messungen präsentiert werden. Ausschlaggebend für die Lokalisation ist, ob verbale oder nonverbale Stimuli präsentiert werden, ob die Objekte oder Gesichter bekannt oder unbekannt sind, und ob die Informationen räumlich oder nicht räumlich dargestellt werden. Weiterhin unterscheidet man noch zwischen dem Versuch sich an etwas zu erinnern, und des erfolgreichen Erinnerns. Wichtig ist auch die Tatsache, ob sich die Personen an etwas wegen des Inhaltes oder des Kontextes erinnern, indem es davor präsentiert wurde (Tulving, 1994).

### **1.4 Grundlagen der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT)**

fMRT ist ein nicht-invasives bildgebendes Verfahren zur Messung der menschlichen Hirnaktivierung während der Durchführung einer definierten Aufgabe. Durch diese relativ neue Methode ist es möglich, korrelative Beziehung zwischen kognitiven und sensomotorischen Prozessen und den zugrunde liegenden Hirnstrukturen darzustellen.

Verglichen mit anderen neurophysiologischen bildgebenden Verfahren wie PET (Positron Emission Tomography) und SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography), zeigt fMRT eine bessere räumliche und zeitliche Auflösung ohne Anwendung ionisierender Strahlung oder radioaktiver Substanzen. Stattdessen werden hirnlokale hämodynamische Blutfluss- und Blutoxygenierungsänderungen gemessen, die gut mit der neuronalen Aktivität des zu untersuchenden Hirnareals

## Einleitung

während der Durchführung einer Aufgabe korrelieren. Diese Methode ist in der neurowissenschaftlichen Forschung, die sich mit der Lokalisation spezifischer Funktionen des menschlichen Gehirns beschäftigt, zu einem Standardverfahren geworden. Trotz dieses Fortschritts ist die fMRT wegen der zeitaufwendigen Planung und rechenintensiven Auswertung noch nicht Teil der klinischen Routinediagnostik bei Demenz-Erkrankungen geworden.

Die funktionelle Magnetresonanztomographie bezieht sich auf die Abbildung der Hirnaktivität mittels Magnetresonanztomographie. In diesem Abschnitt wird ein kurzer Überblick über die zugrundeliegenden physikalischen Prinzipien der MRT, und insbesondere der funktionellen MRT vermittelt. Des Weiteren werden hier der BOLD-Effekt und die Methoden zur Vorverarbeitung und statistischen Auswertung der Daten beschrieben.

### 1.4.1 Magnetresonanztomographie (MRT)

Die physikalische Grundlage der MRT wurde 1946 von Felix Bloch und Edward Purcell unabhängig voneinander entdeckt. Dafür erhielten beide Wissenschaftler 1952 den Nobelpreis für Physik. Das Phänomen der Kernspinresonanz basiert auf der Eigenschaft der Wasserstoffatomkerne, die reichlich im menschlichen Körper und im Gehirn vorhanden sind, einen Eigendrehimpuls (Kernspin) sowie ein magnetisches Moment  $\mu$  aufzuweisen. Die Wasserstoffatomkerne, drehen sich um ihre eigene Längsachse (Präzession) und erzeugen dadurch ein geringes Magnetfeld. Bringt man die Probanden in das induzierte Magnetfeld  $B_0$  eines MR-Scanners, richten sich die Protonenspins in ihrem Körper parallel (in den energieärmeren Zustand) oder antiparallel (in den energiereicheren Zustand) zur Feldrichtung (z-Achse) aus. Die Präzessionsfrequenz der Spins um die Feldrichtung in dem induzierten Magnetfeld heißt Larmorfrequenz. Diese ist proportional zur Stärke des außen angelegten Magnetfeldes. Die Magnetfeldstärke des Scanners wird in Tesla (T) gemessen und beträgt zwischen 1,5 und 4T (Nikos, 2004; Siedentopf, 2010).

Die Magnetresonanz-Messung beginnt, wenn ein Hochfrequenzimpuls mit einer bestimmten Resonanzfrequenz ins Gewebe eingestrahlt wird. Stimmt diese Frequenz mit der Larmor-Frequenz überein, werden die Kernspins durch Energieaufnahme in einem energiereicheren Zustand in die Transversalebene (xy-Ebene) ausgelenkt, in

## Einleitung

der sie synchron (in Phase) weiter präzedieren. Die Anregung wird durch Relaxationsprozesse abgebaut. Indem man die Radiofrequenz-Einstrahlung unterbricht, kehren die Protonenspins in den energieärmeren Zustand in die ursprüngliche z-Achse zurück und geben die aufgenommene Energie in Form von elektromagnetischen Wellen ab. Diese emittierte Energie wird in der Empfangsspule des MR-Scanners als MR-Signal gemessen (Nikos, 2004; Siedentopf, 2010).

Die Relaxation erfolgt in der longitudinalen und der transversalen Ebene. Bei der T1- oder longitudinaler Relaxation (Spin-Gitter-Relaxation) wird die Anregungsenergie an der Umgebung abgegeben und die Kernspins klappen in ihrer ursprünglichen Längsrichtung in  $B_0$  zurück. Bei der T2 – oder transversalen Relaxation wird die Energie an die benachbarten Spins abgegeben und die transversale Magnetisierung nimmt ab. Die Relaxationskonstanten T1 und T2 bezeichnen die Zeit, nach der die Protonen ihren Gleichgewichtszustand wieder erreicht haben. Die verschiedenen Gewebstypen unterscheiden sich bezüglich ihrer T1- und T2-Zeitkonstanten aufgrund der unterschiedlichen Protonendichte. Diese Tatsache wird ausgenutzt, um verschiedene Gewebekontraste zu erstellen (Nikos, 2004; Siedentopf, 2010).

Um ein MR-Bild zu erhalten, muss jede einzelne Schicht mehrfach nacheinander mit dem Hochfrequenzimpuls angeregt und das empfangene Signal gemessen werden. Die Zeit zwischen zwei aufeinander folgenden Anregungen der gleichen Schicht wird Repetitionszeit (TR) genannt. Die Zeit zwischen der Anregung einer Schicht und der Messung des MR-Signals wird als Echozeit (TE) bezeichnet. Um unterschiedliche Gewebekontraste in der MR-Aufnahme zu erhalten, müssen die Kombinationen dieser beiden Parameter unterschiedlich gewählt werden. Bei einer kurzen TR und TE (Richtwerte: TR  $\sim$  < 500 ms; TE  $\sim$  < 30 ms) werden T1-gewichtete MR-Bilder erstellt, wo Flüssigkeit dunkler und Fett heller erscheint. Im Gegensatz dazu werden bei T2-gewichteten Bilder lange TR und TE (Richtwerte: TR  $\sim$  > 1500 ms; TE  $\sim$  > 80 ms) (Poeppel, 2008) gewählt, die die Flüssigkeit hell und Fett dunkel erscheinen lassen (Nikos, 2004; Siedentopf, 2010).

In jedem physiologischen Gewebe herrschen Magnetfeldinhomogenitäten, die zur Dephasierung der Spins führen. Dadurch wird die T2-Relaxationszeit häufig durch die T2\*- Relaxation überlagert, die wegen lokaler Variationen des Magnetfeldes zur Veränderungen der Präzessionsfrequenzen der Spins und zur Verkürzung der Relaxationszeit führt. Im Gehirn herrschen Magnetfeldinhomogenitäten abhängig von der lokalen Durchblutung und damit indirekt von der neuronalen Aktivität. Deshalb sind

## Einleitung

T2\*-gewichtete Messungen indirekte Messungen der neuronalen Aktivität und essentiell für die funktionelle Magnetresonanztomographie. Die T2\*-gewichteten Aufnahmen sind durch schnelle Akquisitionszeiten gekennzeichnet, was eine geringere räumliche Auflösung der funktionellen Bilder als Folge hat (Nikos, 2004; Siedentopf, 2010).

Gradientenspulen ermöglichen die genaue Ortslokalisierung der aus dem Gehirn empfangenen MR-Signale, die Gradientenfelder in allen drei Raumrichtungen zum Hauptmagnetfeld  $B_0$  einschalten können. Die Gradienten bewirken unterschiedliche Magnetfeldstärken und führen somit zu unterschiedlichen Larmorfrequenzen der Protonen entlang der Gradientenfelder. Dies wird ausgenutzt, um entsprechend verschiedene Resonanzfrequenzen anzusprechen. Durch Anlegen eines Gradienten in der z-Richtung ( $G_z$ ) wird eine gewünschte Schicht ausgewählt (Schichtselektion) und nur die Protonen in dieser Schicht werden angeregt. Ein Gradient in der y-Richtung ( $G_y$ ) führt zu unterschiedlichen Frequenzen der Spin-Präzession und zur Dephasierung (Phasenkodierung) entlang dieses Gradienten. Wird ein Gegengradient in der x-Richtung ( $G_x$ ) eingeschaltet, können die Spins wieder rephasiert werden, aber präzessieren weiter mit unterschiedlichen Frequenzen (Frequenzkodierung). Anschließend wird ein Summensignal aus der gewählten Schicht ausgelesen. Durch die einzelnen Kodierungsschritte haben die empfangenen Signale genau definierte und voneinander unterschiedliche Frequenz- und Phasenlagen. Dies erlaubt die eindeutige Zuordnung des Messsignals zu einem bestimmten Volumenelement (Voxel) (Nikos, 2004; Siedentopf, 2010).

Während einer MR-Messung werden nacheinander  $90^\circ$ -Hochfrequenzimpulse mit festgelegter Abfolge ins Gewebe eingestrahlt. Dieser Prozess wird mit Einschaltung von verschiedenen Gradientenfeldern kombiniert. Bei der sogenannten Spin-Echo (SE)-Messtechnik wird nach einem initialen  $90^\circ$ -Anregungsimpuls in der Mitte der Echozeit zum Zeitpunkt  $TE/2$  ein  $180^\circ$ -Impuls abgegeben, der zur zusätzlichen Synchronisation der Spinpräzession und zur Verstärkung des Messsignals am Ende der TE führt. Somit werden die Magnetfeldinhomogenitäten beseitigt und die transversale Relaxation erzeugt nicht mehr einen T2\*-, sondern einen T2-Kontrast. Dies führt zur besseren Bildqualität, aber zur sehr langen Messzeiten, die nachteilig für die funktionelle MR-Bildgebung sind. Deshalb ist die Gradienten-Echo (GRE)-Messtechnik besser für die Erstellung von fMRT-Bildern geeignet. Bei der GRE-Sequenz wird kein  $180^\circ$ -Impuls eingestrahlt. Stattdessen wird ein



## Einleitung

Gradientenmagnetfeld eingeschaltet, das zusätzlich die Magnetfeldinhomogenitäten verstärkt und eine Dephasierung der Kernspins entlang des Gradientenfeldes erzeugt. Durch eine Gradientenumkehr werden die Spins in der künstlich erzeugten Magnetfeldinhomogenität rephasiert, wodurch ein Gradienten-Echo entsteht und die T2\*-Relaxationszeit gemessen werden kann. Somit spielt die GRE-Messtechnik eine wichtige Rolle für funktionelle MRT (Nikos, 2004; Siedentopf, 2010).

### 1.4.2 FMRT und der BOLD-Kontrast

Die funktionelle Magnetresonanztomographie ist ein neu entwickeltes Verfahren, das die Strukturen, die an sensomotorischen und kognitiven Prozessen in einem Individuum beteiligt sind, nicht-invasiv darstellen kann. Die physiologische Grundlage der fMRT basiert auf die Sauerstoffkonzentration im Blut, vor allem auf die lokale Änderung der Blutoxygenierung als Ergebnis der Änderung des Blutflusses im Rahmen einer Hirnaktivierung (siehe *Abbildung 5*). Ogawa und Kollegen haben 1990 dieses Phänomen „Blood Oxygenation Level Dependent (BOLD) – Kontrast genannt, indem das desoxygenierte Hämoglobin als natürliches intravaskuläres Kontrastmittel fungiert (Ogawa, 1990b).

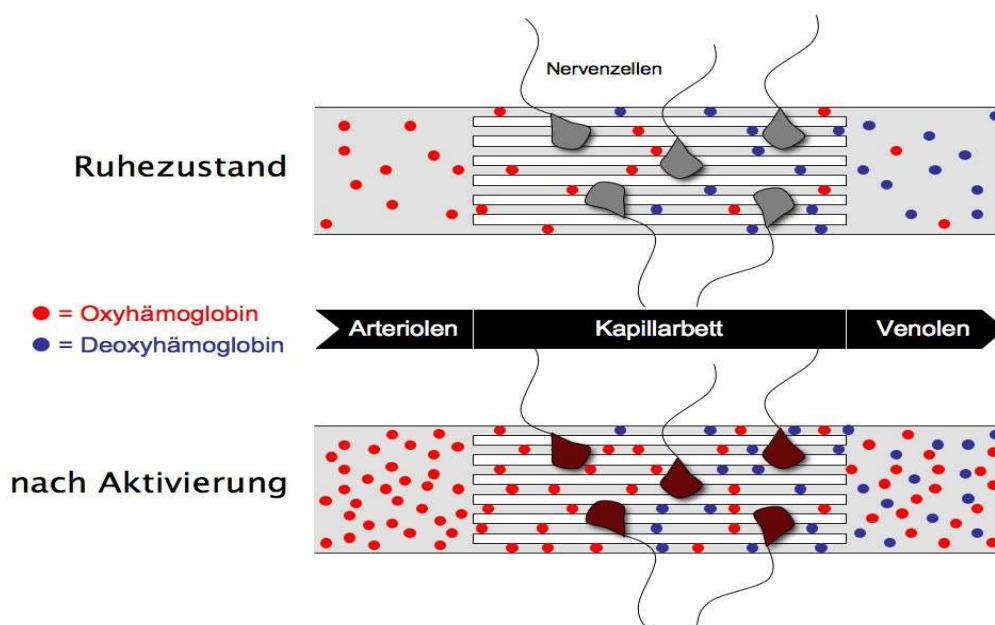


Abbildung 5: Änderung des Blutflusses im Rahmen einer Hirnaktivierung (Mayer, 2014).

## Einleitung

Der BOLD-Effekt beruht auf den unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften des oxygenierten und desoxygenierten Hämoglobins (Nikos, 2004). Das Hämeisen ( $\text{Fe}^{2+}$ ) im Desoxyhämoglobin (deoxy-Hb) besitzt ein magnetisches Moment und somit paramagnetische Eigenschaften. Das paramagnetische Desoxyhämoglobin verursacht in einem äußeren Magnetfeld lokale Magnetfeldinhomogenitäten, die eine schneller fortschreitende Dephasierung von angeregten Protonen bewirken. Dadurch wird die Relaxationszeit der transversalen Magnetisierung verkürzt und das MR-Signal nimmt ab. Durch die Oxygenierung des Desoxyhämoglobins entsteht  $\text{Fe}^{3+}$ , das keine magnetischen Eigenschaften besitzt und somit ist das Oxyhämoglobin (oxy-Hb) diamagnetisch. Durch die Zunahme der Konzentration des oxy-Hbs und die entsprechende Abnahme der deoxy-Hb-Konzentration wird die Dephasierung der Protonen innerhalb eines Voxels verringert. Das führt zur Signalverstärkung in den  $T_2^*$ - und  $T_2$ -gewichteten MR-Sequenzen.

Wenn aufgrund einer Stimulation Aktivierung eines Kortexareals stattfindet, ändert sich die deoxy-Hb-Konzentration in diesem Areal, indem sie zwei verschiedenen Phasen durchläuft (Ogawa, 1990b). Als direkte Folge der gesteigerten neuronalen Aktivität wird vermehrt Sauerstoff in dieser Region verbraucht und es kommt am Anfang zu einer Zunahme der deoxy-Hb-Konzentration. Während dieser Periode wird ein negatives BOLD-Signal beobachtet, das 1 – 2 Sekunden dauern kann und „initial dip“ genannt wird (siehe *Abbildung 6*). Im Anschluss an diese Latenzzeit nimmt der lokale Blutfluss und somit die lokale Blutoxygenierung zu, der lokale Anteil an deoxy-Hb nimmt dagegen ab. Dies führt zur Reduktion der lokalen Magnetfeldinhomogenitäten und zum Signalanstieg in den  $T_2^*$ - und  $T_2$ -gewichteten MR-Sequenzen mit einem Maximalwert nach 4-6 Sekunden, gefolgt von einem von bis zu 30 Sekunden dauernden Abfall des Signals („Post-Stimulus-Undershoot“) (siehe *Abbildung 6*).

## Einleitung

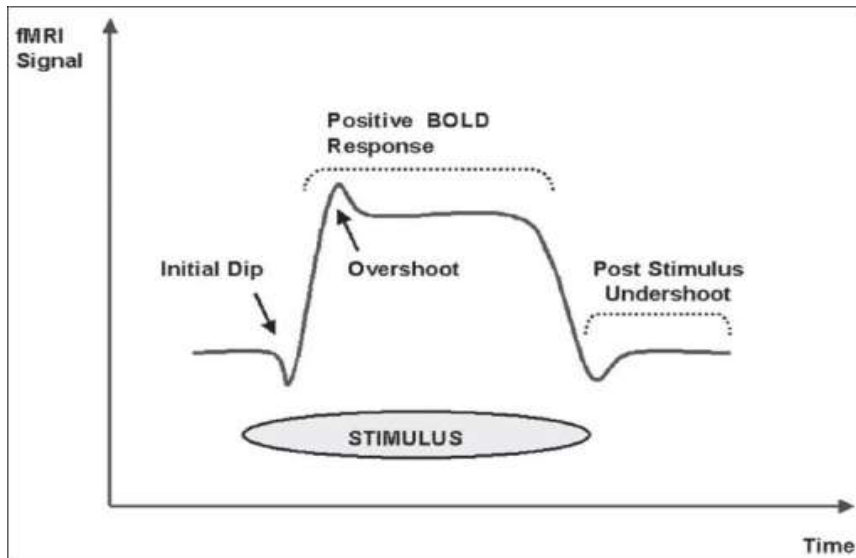


Abbildung 6: Zeitlicher Verlauf der BOLD-Antwort (Kesavadas, 2008).

Um BOLD-Veränderungen zu beobachten, werden die fMRT-Bilder in Zeitserien erfasst. Diese Zeitserien bestehen aus einer großen Anzahl an Abbildungen, die in einer bestimmten zeitlichen Reihenfolge mit einer spezifischen Frequenz, der sogenannten Repetitionszeit (TR), erworben werden. Der MR-Scanner bekommt die Abbildungen in Schichten, meistens mit transversaler Orientierung. Jede Schicht wird zu einem unterschiedlichen Zeitpunkt aufgenommen, das zu kleinen Verschiebungen der Messzeiten zwischen zwei verschiedenen Teilen des Gehirns führt. Das konventionelle Scannen zeigt eine gute räumliche Auflösung, aber die Messzeiten sind mit 3 bis 6 Sekunden pro Aufnahme ziemlich lang, was auch zu ausgeprägten Artefakten führt (Poeppel, 2008).

In der fMRT wird deshalb die Echo-planar imaging (EPI)-Sequenz bevorzugt angewendet, weil sie die MR-Messzeiten signifikant verkürzt und dadurch wenig anfällig für Bewegungsartefakte und Bildverzerrungen ist. Die EPI-Sequenz benutzt eine einzige Radiofrequenz-Anregung und sammelt danach alle Daten in Gradientenechotechnik (Poustchi-Amin, 2001). Der Frequenzcodier-gradient ist bei EPI nicht konstant, sondern oszilliert. Er erzeugt eine Serie von Gradientenechos mit ständig wechselnden Vorzeichen. Aufgrund der kurzen Messzeiten ist die EPI-Sequenz besonders gut geeignet für die Darstellung physiologischer Reaktionen, die bei der neuronalen Aktivierung in unterschiedlichen Hirnarealen stattfinden.

Die funktionelle MRT ist ein Standardverfahren in der neurowissenschaftlichen Forschung geworden. Das Design einer fMRT-Studie setzt den Vergleich von den

## Einleitung

Hirnaktivitäts-Änderungen während der Durchführung von mindestens zwei verschiedenen Aufgaben voraus. Diese zwei Vergleichsphasen können eine aktive Aufgabe, verglichen mit Ruhephase, oder zwei aktive Aufgaben darstellen. Es gibt zwei große fMRT-Designstypen (Huettel, 2004). Bei dem Block-Design werden die experimentellen Bedingungen in verschiedenen Blocks aufgeteilt und für ein längeres Zeitintervall wiederholt präsentiert. Dadurch werden die Unterschiede in den fMRT-Aktivitäten zwischen beiden Bedingungen identifiziert. Bei dem selten angewendeten Ereignis-korrelierten (event-related) Design werden einzelne Ereignisse kurz und in zufälliger Reihenfolge präsentiert. Hier wird die zeitliche Aktivitätsänderung innerhalb eines aktiven Voxels als Antwort auf die spezifischen Ereignisse gemessen (Siedentopf, 2010; Huettel, 2004).

### **1.4.3 FMRT-Datenanalyse**

Die Qualität der fMRT-Messungen leidet sehr unter dem Rauschen infolge der physikalischen Charakteristika des gemessenen Signals und des Scanners einerseits, und andererseits infolge des zusätzlichen Rauschens, das durch die Probanden verursacht wird. Die fMRT-Aufnahmen sind durch Artefakte, verursacht durch Kopfbewegungen und physiologische Prozesse wie Herzaktionen und Atmung gestört. Deshalb ist es schwierig echte neuronale Aktivität von Rauschen zu unterscheiden. Um die Störfaktoren und die Variabilität der Daten zu verringern, und die Darstellung signifikanter Hirnaktivierungen zu erleichtern, werden die Aufnahmen vor der statistischen Analyse schrittweise vorverarbeitet (preprocessing) (Nikos, 2004; Huettel, 2004). Die Vorverarbeitungsschritte bestehen aus Korrektur der Kopfbewegungsartefakte, FMRT- Schichtkorrektur, Koregistrieren, Normalisierung, Glättung.

#### **1.4.3.1 Korrektur der Kopfbewegungsartefakte (realignment)**

Eines der größten Probleme für fMRT-Studien ist die Kopfbewegung während des Experiments im Scanner. Wenn die Probanden ihren Kopf un- oder beabsichtigt bewegen, werden manche Bilder an der falschen Position im Gehirn erworben. Dies

## Einleitung

führt zu großen Unterschieden der Voxelintensität innerhalb einer Zeitserie. Besonders große Intensitätsverschiebungen entstehen an den Gewebegrenzen, wie an der Grenze zwischen Kortex und Liquor oder an den Hirnrändern. Die Folge ist Verstärkung oder Abschwächung des Signals, oder sogar Verlust von Informationen. Ziel der Bewegungskorrektur ist es, die Aufnahmen in einer Zeitserie so anzugleichen, dass das Gehirn in jedem Bild dieselbe Position behält. Deshalb werden alle erhaltenen Bilder räumlich an einem Referenzbild angepasst, indem jedes einzelne Bild im Raum durch Verschiebung und Drehung neu reorientiert (realignment) wird. Das Referenzbild wird entweder beim Start aufgenommen oder stellt ein Mittelwert aller Bilder der Zeitserie dar. Diese Korrektur kann nicht immer die Effekte der Kopfbewegungen kompensieren. Daher ist die Prävention der Bewegungsartefakte immer noch leichter und erfolgreicher als die Korrektur. Die Prävention erfolgt durch verschiedene Methoden der Kopffixierung und setzt gute Compliance seitens der Probanden voraus (Nikos, 2004; Huettel, 2004)

### **1.4.3.2 FMRT- Schichtkorrektur (slice-time-correction)**

Die fMRT-Aufnahmen des gesamten Gehirns werden in Schichten zu leicht unterschiedlichen Aufnahmezeitpunkten erhalten. Zeitpunkte der Messung zweier Schichten können sich dadurch um mehrere Sekunden unterscheiden. Dies ist besonders bei Ereignis-korrelierten Designs problematisch, wo die zeitliche Auflösung wichtig ist. Die zeitliche Korrektur der Hirnaktivierung hängt von der Variabilität der Daten und von der Repetitionszeit ab. Daher werden die Aufnahmezeitpunkte auf einen festen Zeitpunkt interpoliert (z.B. in der Mitte der TR oder auf den Zeitpunkt, bei dem die in erster Linie zu vermessende Region gescannt wurde). Jedoch kann keine Interpolationsmethode die fehlende Information zwischen den Schichten wiederherstellen (Nikos, 2004; Huettel, 2004).

### **1.4.3.3 Funktionell-strukturelles Koregistrieren (coregistration)**

Im Vergleich zur hochauflösenden strukturellen MRT sind die funktionellen MRT-Aufnahmen ziemlich undifferenziert und verzerrt, und zeigen keine klaren

## Einleitung

anatomischen Grenzen. Im Gegensatz dazu sind die strukturellen MRT-Bilder detaillierter, die Konturen der Sulci und die Grenzzonen zwischen weißer und grauer Substanz sind darauf deutlich zu erkennen. Deshalb ist es von Vorteil, wenn Informationen aus den strukturellen Aufnahmen benutzt werden, um die funktionellen Aufnahmen zu normalisieren. Dies wird durch Koregistrieren von funktionellen und strukturellen Bilder erreicht, indem eine hoch auflösende T1-gewichtete Aufnahme unter das fMRT-Bild gelegt wird. Ein erfolgreiches Koregistrieren beruht auf der Identifizierung der Bildgrenzen und dem Anpassen dieser Grenzen an die unterschiedlichen Bildtypen (Nikos, 2004; Huettel, 2004).

### **1.4.3.4 Räumliche Normalisierung (normalisation)**

Die menschliche Hirnmorphologie unterscheidet sich in der Bevölkerung bezüglich Größe, Form und kortikaler Anordnung der Gyri und Sulci. Um ein Vergleich der Informationen zwischen den Probanden zu ermöglichen, müssen die einzelnen Hirnbilder durch Dehnung und Stauchung zu einer Standardform normalisiert werden. Damit entspricht diese Form einer repräsentativen Darstellung der Anatomie aller Gehirne. Es gibt zwei verbreitete Normalisierungs-Hirnvorlagen zur Anpassung der Gehirne: die sogenannte stereotaxische oder Talairach-Normalisierung und die Montreal Neurological Institute (MNI) – Normalisierung. Die Talairach-Hirnvorlage besteht aus einem einfachen stereotaxischen Rahmen, abgeleitet von den Messungen an einem einzelnen Gehirn einer älteren Frau und ist nicht sehr repräsentativ für eine größere Population. Der Bezugspunkt bei dieser Art der Normalisierung ist der Mittelpunkt der anterioren Kommissur. Die Hirnvorlage des MNI besteht aus dem Mittelwert von 152 T1-gewichteten Hirnaufnahmen gesunder Personen. Diese Vorlage ist an dem Talairach-Gehirn angepasst und stellvertretend für eine normale Population. Da die Normalisierung die Abweichung von der Schablone eliminiert, brauchen spezielle Bevölkerungsgruppen, besonders Menschen mit Hirn-Pathologien spezielle Vorlagen (Nikos, 2004; Huettel, 2004).

### **1.4.3.5 Räumliche Filterung / Glättung (smoothing)**

In der fMRT-Bildbearbeitung werden Filter angewendet, die Abweichungen der Daten entfernen. Die räumliche Filterung zielt auf Reduktion der hoch-frequenten Rauschkomponente der aufgenommenen Bilder. Daher werden die Aufnahmen mit Hilfe von low-pass Filtern geglättet, indem ein Mittelwert aus den aktivierten benachbarten Voxel erstellt wird. Die meist angewendete Technik ist die Einleitung eines Gauß'schen-Filters, der die Glockenform einer Normalverteilung hat. Seine Anwendung führt zur gleichmäßigen Verteilung der Intensität jedes Voxels zwischen den anderen benachbarten Voxel.

Die Filterung führt auch zur Abschwächung zufälliger Effekte und zur Verstärkung des Signals. Außerdem verbessert die räumliche Glättung die Gültigkeit der statistischen Tests, indem sie die falsch positiven Werte reduziert und dadurch die Signifikanz der Aktivierung erhöhen kann. Zusätzlich verbessert die Glättung den Vergleich zwischen den Probanden, indem die fokalen Aktivierungen gleichmäßig verteilt und so die Unterschiede zwischen den Personen in Bezug auf Lokalisation und Größe ausgeglichen werden (Nikos, 2004; Huettel, 2004).

### **1.4.3.6 Statistische Analyse**

Die statistischen Standardanalysen, wie das Allgemeine Lineare Modell (ALM), gehören zu den Hypothesen -gesteuerten Verfahren und setzen eine genaue Abschätzung des fMRT- Signals während der Durchführung einer kognitiven Aufgabe voraus. Mit Hilfe dieser Methoden wird getestet, wie sich die erhaltene Aktivität eines Voxels zu der zu erwartenden Aktivität verhält, die Gültigkeit der Nullhypothese wird geprüft (Stone, 2002).

In manchen komplexen Studien kann keine sichere Abschätzung der neuronalen Aktivität getroffen werden. Besonders bei der Durchführung einer aufwendigeren kognitiven Aufgabe ist es möglich, dass die Probanden die Aufgabe nicht richtig durchführen oder abgelenkt werden. In so einem Fall ist die erstellte Hypothese über die neuronale Aktivität nicht korrekt, weil andere kognitive Funktionen aktiviert werden (Stone, 2002).

## Einleitung

Die hypothesenfreien statistischen Analysen sind explorative Methoden, die die intrinsische Struktur der experimentell erhaltenen Daten untersuchen, indem nach Aufgaben assoziierten Ko- Aktivierungen in den Voxels gesucht wird.

Zu den hypothesenfreien Analysen gehört die unabhängige Komponentenanalyse (engl. ICA = Independent Component Analysis), die in dieser Studie angewendet wurde.

Im Prinzip ist ICA eine Methode, die die einzelnen Signale aus einer Mischung von Signalen extrahiert. Sie wurde primär angewendet, um das "cocktail party" - Problem zu lösen. Wenn auf einer Cocktailparty mehrere Personen gleichzeitig reden und ein Mikrofon eingeschaltet wird, nimmt dieses Mikrofon eine Mischung aus Stimmen auf. Mithilfe von ICA werden die einzelnen Signalkomponenten (in diesem Fall die Stimmen der einzelnen Personen), die unabhängig voneinander sind, in dieser Mischung identifiziert (Stone, 2002).

Bei der Analyse der fMRT- Daten mittels ICA werden die Voxel ermittelt, die während der Durchführung einer kognitiven Aufgabe ko- aktiviert werden. Diese Voxel müssen nicht unbedingt anatomisch benachbart sein und bilden Gruppen, die sich in ihrer Aktivität zeitlich zusammen ändern. Jede zeitlich ko-aktive Voxelgruppe wird eine Komponente genannt. Jedes Voxel kann an mehr als an einer Komponente beteiligt sein (Huettel, 2004).

Die unabhängige Komponentenanalyse basiert auf der Annahme, dass unterschiedliche physikalische Prozesse Signale erzeugen, die nicht miteinander korrelieren und statistisch unabhängig sind. In fMRT – Studien wird ICA angewendet, um räumlich und zeitlich unabhängige Signale (Komponenten) in einem experimentell gewonnenen Datensatz zu identifizieren. Unter der Bedingung der statistischen Unabhängigkeit der Signalquellen existieren zwei Varianten von ICA, die räumliche Komponentenanalyse (spatial ICA, SICA) und die zeitliche Komponentenanalyse (temporal ICA, TICA). In fMRT-Studien wird hauptsächlich SICA angewendet, die auf der statistischen Verteilung der räumlich unabhängigen Signale aus verschiedenen Regionen im Gehirn beruht. Bei der Anwendung von TICA werden die unabhängigen Signalquellen über die gemessenen Zeitpunkte extrahiert. McKeown und seine Kollegen haben im Jahr 1998 zum ersten Mal SICA für die Analyse von fMRT - Daten für einzelne Probanden angewendet (Calhoun, 2003; McKeown, 1998).

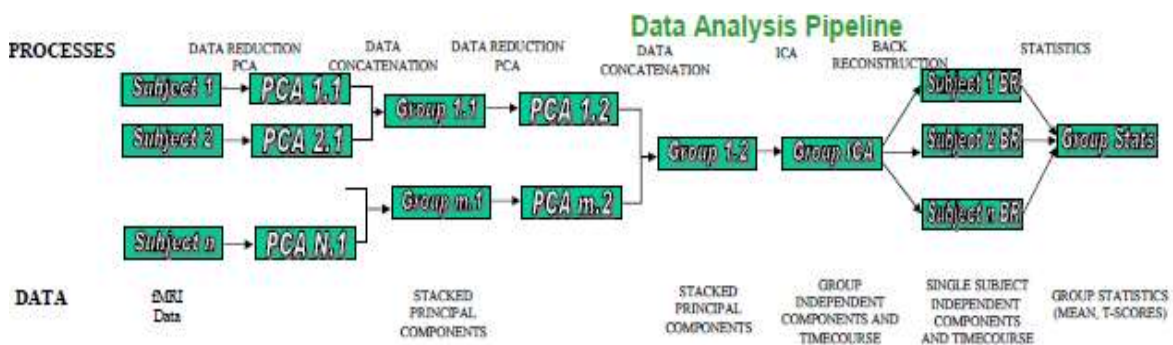
In einem fMRT – Experiment erfolgen zu verschiedenen Zeitpunkten viele MR-Schichtaufnahmen des gesamten Gehirns während der Durchführung einer kognitiven



## Einleitung

Aufgabe. Diese Schichtaufnahmen stellen eine Mischung aus räumlichen Komponenten dar. Das Ziel der ICA ist die einzelnen statistisch unabhängigen räumlichen Komponenten wiederherzustellen.

Die unabhängige Komponentenanalyse wurde erfolgreich für die Untersuchung von fMRT - Datensätzen einzelner Probanden angewendet. Im Jahr 2001 entwickelten Calhoun und Kollegen ein neues Modell für die Analyse von Probandengruppen mittels ICA, das so genannte GIFT (Group ICA for fMRT toolbox) (siehe *Abbildung 7*). Problematisch für die Anwendung von ICA für einen Gruppenvergleich ist, dass die untersuchten Probanden verschiedene Zeitreihen aufweisen. Um eine Gruppenanalyse mittels ICA durchzuführen, werden die erhobenen Datensätze von den einzelnen Individuen als statistisch unabhängig betrachtet. Das entwickelte Modell der Gruppenanalyse enthält folgende Bearbeitungsschritte: die Datenreduktion, die Anwendung des ICA - Algorithmus, die Rekonstruktion der Komponentenabbildungen und der entsprechenden Zeitreihen für jeden einzelnen Probanden, und die statistische Interpretation der Ergebnisse mittels t – Tests (Calhoun, 2001).



**Abbildung 7: Model für die ICA – Gruppenanalyse (Egolf, 2007).**

Nach der Vorverarbeitung (preprocessing) der erhaltenen Datensätze erfolgt als erster Schritt die Datenreduktion. Die Anzahl der gemessenen Zeitpunkte in einem fMRT - Scan korreliert nicht mit der Anzahl der unabhängigen Signalquellen und sind häufig viel mehr als die extrahierten Quellen. Um die Datenverarbeitung zu erleichtern, werden die Datensätze der einzelnen Probanden mit Hilfe der Hauptkomponentenanalyse (Principle Components Analysis, PCA) als erstes in ihrer Größe reduziert. Die reduzierten Daten von allen Individuen werden in Gruppen verknüpft und in einem zweiten Schritt erneut reduziert. Die Hauptkomponentenanalyse gehört zu den multivariaten statistischen Verfahren und

## Einleitung

wird häufig verwendet, um umfangreiche Datensätze zu vereinfachen und zu strukturieren. Unter Anwendung von Linearkombinationen („Hauptkomponenten“) wird die Anzahl der statistischen Variablen reduziert. Ein Vorteil der PCA ist, dass diese Methode die Variabilität der Daten trotz Reduktion der Größe erfasst (Calhoun, 2001; Calhoun, 2001b).

Vor der endgültigen Datenreduktion erfolgt eine Schätzung der Anzahl der zu erwartenden unabhängigen Signalquellen in einer Gruppe mittels standardisierter informationstheoretischer Methoden wie das Akaike Informationskriterium (Akaike's Information Criterion, AIC) und das „Minimum Description Length“ (MDL) – Kriterium. Das MDL – Kriterium besitzt die Eigenschaft der statistischen Konsistenz, indem es ziemlich korrekte Schätzwerte präsentiert. Der Vorteil des Akaike Informationskriteriums ist, bessere Schätzwerte bei schlechten Signal-Rausch-Verhältnissen. Deshalb werden bei der Einschätzung der Komponentenanzahl beide Kriterien angewendet (Calhoun, 2001; Calhoun, 2001b).

Nach der endgültigen Datenreduktion folgt im zweiten Analyseschritt die Applikation des ICA – Algorithmus, indem der Infomax – Algorithmus nach Bell und Sejnowski angewendet wird. Mit Hilfe dieses Algorithmus werden die unabhängigen Quellen extrahiert. Der Infomax – Algorithmus („Information Maximisation“) versucht die gemeinsame Information der Ausgangssignale eines neuronalen Netzwerks, bzw. deren Abhängigkeit zu minimieren.

Im GIFT – Modell von Calhoun und Kollegen werden die Daten aller Probanden mittels ICA analysiert. Aus der resultierten gemischten Matrix werden in einem dritten Schritt die Komponentenabbildungen und die entsprechenden Zeitreihen für jeden einzelnen Probanden rekonstruiert. Anschließend wird ein Komponentensatz für alle Individuen erstellt (Calhoun, 2001; Calhoun, 2001b).

Die statistische Interpretation der gewonnenen Daten erfolgt auf zwei Ebenen. Auf der ersten Ebene werden die Ergebnisse der einzelnen Probanden analysiert. Mittels t-Tests wird die statistische Signifikanz der aktivierten Voxel in jeder Komponente für jeden Probanden geprüft. Auf einer zweiten Ebene werden die Unterschiede zwischen beiden Gruppen bezüglich der statistisch signifikanten Komponenten mittels t – Tests analysiert (Calhoun, 2001; Calhoun, 2001b).

Um eine möglichst hohe Aussage und Sensitivität zu erhalten werden Korrekturverfahren für multiple Vergleiche angewendet. Das Ziel ist, die falsch – positiven Aktivierungen zu reduzieren. Das am häufigsten benutzte Verfahren ist die

## Einleitung

Berechnung des „Familywise Error Rate“ (FWE) mit Hilfe der Theorie der Gauß – Felder. Durch Bildung von räumlich korrelierten Auflösungseinheiten („resolution elements“ oder „resels“) werden anhand der Voxelzahl korrigierte Schwellenwerte der einzelnen Voxel für eine gewählte Wahrscheinlichkeit ermittelt. Mit der cluster-level-Korrektur wird das Signifikanzniveau auf Ansammlungen von Voxel reduziert.

## **2 Fragestellung**

Untersuchungsziel dieser Studie war, kortikale Aktivierungsmuster bei Patienten mit amnestischer LKS und bei kognitiv gesunden Personen während der Durchführung einer Gedächtnisaufgabe (Erinnern an zuvor gelernten Wörtern) mittels fMRT zu identifizieren.

Auf einer zweiten Ebene wurden die Unterschiede bezüglich der erhaltenen Aktivierungsmuster zwischen beiden Gruppen mittels der unabhängigen Komponentenanalyse untersucht und dargestellt. Im Mittelpunkt dieser Arbeit steht die amnestische LKS, die häufig eine Vorstufe der AK darstellt.

## 3 Materialien und Methoden

### 3.1 Versuchsteilnehmer

In diese Studie wurden 16 kognitiv nicht beeinträchtigte Kontrollpersonen und 25 Patienten mit der Diagnose einer leichten kognitiven Störung vom amnestischen Typ, mit alleiniger Beeinträchtigung des Gedächtnisses oder in Kombination mit anderen kognitiven Einbußen einbezogen. Alle 25 LKS-Patienten (davon 11 Frauen und 14 Männer, im Alter zwischen 58 und 80 Jahre) waren in ambulanter Behandlung im Zentrum für kognitive Störungen der Psychiatrischen Klinik der Technischen Universität München. Um diese heterogene Patientengruppe weiter zu homogenisieren, wurden nur Patienten eingeschlossen, die im 18F-FDG-PET ein Hypometabolismus temporoparietal oder im posterioren Cingulum als Zeichen für eine beginnende neurodegenerative Erkrankung vom Alzheimer-Typ zeigten.

Bei den 16 Kontrollpersonen (davon 6 Frauen und 10 Männer, im Alter zwischen 63 und 73 Jahre) handelte es sich um die gesunden Angehörigen der rekrutierten LKS-Patienten.

Jeder Versuchsteilnehmer wurde umfassend klinisch und psychologisch untersucht. Es wurden bei jedem Probanden eine ausführliche Anamnese und neurologische Untersuchung, kraniale MRT-Untersuchungen, und bei den LKS-Patienten Routinelabor zum Ausschluss einer anderen Genese durchgeführt. Zur Unterscheidung zwischen GK und Patienten mit amnestischer LKS wurde die deutschsprachige Version der neuropsychologischen Batterie des Consortium for the Establishment of a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD-NP) (Morris, 1989) durchgeführt, die aus 7 Untertests: Mini-Mental State Test (MMST), Wortflüssigkeit, Modified Boston Naming Test (MBNT), konstruktive Praxis, Lernen, Wiedergeben und Wiedererkennen einer Wortliste besteht. Die Werte der CERAD-Subtests für beide Gruppen sind in *Tabelle 1* dargestellt. Die Versuchsteilnehmer wurden auf der „Clinical Dementia Rating“ scale, sum of boxes (CDR-SOB) (O'Bryant, 2008) eingestuft, indem die GK eine Punktzahl von 0 und die LKS-Gruppe zwischen 1,3 und 3,1 Punkte auf der Demenzbeurteilungsskala erhielten. Zusätzlich wurde die Alltagsbeeinträchtigung der Patienten durch das Befragen der Angehörigen eruiert.

## Materialien und Methoden

Alle Patienten erfüllten die Kriterien für LKS vom amnestischen Typ, nämlich neuropsychologisch nachweisbare Gedächtnisdefizite allein oder in Kombination mit anderen kognitiven Beeinträchtigungen, intakte Fähigkeit zur Bewältigung der alltäglichen Aktivitäten und Ausschluss einer Demenz (Blessed, 1968).

Parameter	GK	LKS
<i>n</i>	16	25
Durchschnittsalter, Jahre	68.1 ± 3.8	69.3 ± 8.1
Geschlecht, männlich/weiblich	10/6	14/11
Schulbildung, </>12 Jahre	10/6	14/10
CDR-SOB,	0 ± 0	2.2 ± 0.9*
Durchschnittswerte		
CERAD-Werte*:	29.6 ± 0.5	27.7 ± 1.1*
MMST	14,8 ± 0,3	14 ± 1*
MBNT	22,5 ± 2,8	18 ± 4,4
Wortflüssigkeit	10,6 ± 0,6	6,7 ± 2,5
Wortliste Gedächtnis	10,8 ± 0,3	10,6 ± 0,7
Visiokonstruktive Praxis	7.4 ± 1.3	4.3 ± 2.1
Wortliste Abrufen	19,6 ± 0,5	18,6 ± 1,4
Wortliste Wiedererkennen		

Die Daten sind als Mittelwert ± Standardabweichung (SD) dargestellt.

GK= Gesunde Kontrollen; CDR-SOB= Clinical Dementia Rating scale - sum of boxes; MMST= Mini-Mental State Test; CERAD= Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease. \*; MBNT= Modifizierter Boston Naming Test ;  $P < 0.05$

Unterschied zwischen den Gruppen.

**Tabelle 1: Demographische Information über die Probanden.**

Ausgeschlossen wurden Patienten mit schweren internistischen, neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen, die ursächlich für die Entwicklung einer Demenz sein können (z. B. Hirninfarkt, Parkinson-Krankheit). Ausgeschlossen wurden ebenfalls Probanden mit metallischen Implantaten, Fremdkörpern, Herzschrittmachern oder Klaustrophobie. Die genauen Ein- und Ausschlusskriterien sind in *Tabelle 2* dargestellt.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<b>Patienten</b>	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Eine um 1,5 Standardabweichungen unterhalb der Altersnorm liegende Leistung im verbalen Gedächtnistest (verzögerter Abruf der CERAD-Wortliste)</li> <li>2. Keine Minderung der allgemeinen intellektuellen Leistungsfähigkeit</li> <li>3. Keine Einschränkungen bei Alltagstätigkeiten</li> <li>4. Einstufung im Clinical Dementia Rating (CDR) mit 0,5</li> <li>5. Altersentsprechender oder mit beginnender AK vereinbarer struktureller Befund im cranialen MRT</li> <li>6. Hypometabolismus temporoparietal oder im posterioren Cingulum im <sup>18</sup>F-FDG-PET</li> <li>7. Schriftliche Einverständniserklärung</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vorliegen einer Demenz nach ICD-10-Kriterien</li> <li>2. Vorliegen von Erkrankungen, die ursächlich für die Entwicklung einer Demenz sein können (z. B. Hirninfarkt, Parkinson-Krankheit)</li> <li>3. Vorliegen einer anderen psychiatrischen Erkrankung (z. B. Depression)</li> <li>4. Schwere oder instabile körperliche Krankheit</li> <li>5. Behandlung mit kognitiv wirksamen Medikamenten (z.B. Cholinesterase-Hemmer, Ginko biloba, Memantine)</li> <li>6. Teilnahme an anderen Forschungsprojekten</li> <li>7. Mangelnde deutsche Sprachkenntnisse</li> <li>8. Hör- oder Sehminderung, die mit der Durchführung des Projekts kollidiert</li> <li>9. Metallimplantate</li> <li>10. bekanntes Anfallsleiden</li> </ol>
<b>Gesunde Kontrollpersonen</b>	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Keine subjektiven Klagen über kognitive Leistungsminderung</li> <li>2. Ergebnisse der kognitiven Tests innerhalb der Altersnorm</li> <li>3. Keine Einschränkungen der Alltagsbewältigung</li> <li>4. Altersentsprechender struktureller Befund im kranialen MRT</li> <li>5. Einstufung im Clinical Dementia Rating (CDR) mit 0</li> <li>6. Keine Demenz bei Verwandten ersten Grades</li> <li>7. Schriftliche Einverständniserklärung</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vorliegen einer psychiatrischen Erkrankung (z. B. Depression)</li> <li>2. Schwere oder instabile körperliche Krankheit</li> <li>3. Mangelnde deutsche Sprachkenntnisse</li> <li>4. Hör- oder Sehminderung, die mit der Durchführung des Projekts kollidiert</li> <li>5. Metallimplantate</li> <li>6. Bekanntes Anfallsleiden</li> </ol>

**Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien.**

Fünf Kontrollpersonen und neun Patienten wurden wegen arterieller Hypertonie mit  $\beta$ -Blocker, ACE-Hemmer oder Calciumantagonisten behandelt. Sechs Kontrollpersonen

und elf Patienten nahmen Statine aufgrund von Hypercholesterinämie. Keiner der Teilnehmer litt an Diabetes mellitus oder wurde mit Psychopharmaka behandelt, besonders nicht mit Cholinesterasehemmern.

Alle Versuchsteilnehmer unterschrieben nach ausführlicher Aufklärung eine Einverständniserklärung gemäß der Richtlinien der Ethikkommission des Klinikums Rechts der Isar, Technische Universität München.

### **3.2 Untersuchungsablauf**

Alle Probanden wurden außerhalb des MR-Scanners und anschließend auch im Scanner liegend ausführlich mit den verschiedenen Aufgaben vertraut gemacht. Nach einer etwa einminütigen Übersichtsaufnahme des Kopfes, die für die korrekte Positionierung des Kopfes wichtig ist, folgten drei Untersuchungsbedingungen. Zu jeder Untersuchungsbedingung sollten die Teilnehmer eine bestimmte Aufgabe erfüllen. Das besondere Interesse dieser Arbeit liegt bei der Untersuchungsbedingung der dritten Aufgabe (der Erinnerungsaufgabe). Deshalb werden im Kapitel 4 nur die Ergebnisse dieser Untersuchungsbedingung präsentiert. Die Ergebnisse der ersten zwei Untersuchungsbedingungen sind Gegenstand anderer wissenschaftlicher Arbeiten.

Die erste Untersuchungsbedingung bestand im Einprägen von Wörtern aus zwei verschiedenen Listen mit zwei unterschiedlichen Lernstrategien (Heckers, 2002). Die Wörter wurden einzeln für 5 Sekunden auf einer Leinwand außerhalb des MR-Scanners präsentiert. Diese Leinwand konnte über ein Spiegelsystem vom Patienten/Probanden gesehen werden. Jedes Wort wurde insgesamt viermal präsentiert. Wörter aus der ersten Wortliste sollten vertieft gelernt werden: zu jedem Wort sollte ein kurzer Satz gebildet werden. Die Wörter aus der zweiten Liste sollten durch Wortwiederholung gelernt werden (nicht-vertieftes Lernen). Während dieser Lernaufgabe wurden 200 MR-Schädel-Messungen ununterbrochen durchgeführt. Die Zeit für eine einzelne Messung betrug 3 Sekunden.

Die zweite Untersuchungsbedingung bestand in einer 15-minütigen Aufmerksamkeitsaufgabe als Ablenkung. Hier wurden dem Patienten/Probanden Kreuze bzw. Pfeile an jeweils verschiedenen Stellen der Leinwand gezeigt. Zusätzlich war im Bereich der rechten Hand eine Tastenbox mit drei Knöpfen befestigt.



## Materialien und Methoden

Entsprechend des Zielreizes sollte dann eine von drei möglichen Antworttasten korrekt und möglichst schnell gedrückt werden. Dadurch konnten die Antwort und die entsprechende Reaktionszeit aufgezeichnet werden. Mit verschiedenen Typen von Hinweis-Zielreizkombinationen konnten verschiedene Aufmerksamkeitsnetzwerke untersucht werden.

Die dritte Untersuchungsbedingung beinhaltete eine Erinnerungsaufgabe. Die zuvor gelernten Wörter aus beiden Listen sollten hinweisgestützt erinnert werden, indem dem Patienten/Probanden Wortanfänge bestehend aus 3 Buchstaben präsentiert wurden. Jedes Wort wurde dreimal präsentiert. Während dieser Aufgabe wurden über 15 Minuten etwa 200 MR-Messungen durchgeführt. Mit Hilfe dieser Aufgabe wurden die Unterschiede in den Aktivierungsmustern in beiden Probandengruppen während des Erinnerns von Wörtern, die durch Satzbildung gelernt wurden, während des Erinnerns von Wörtern, die gestört gelernt wurden und während des Ergänzens von Wörtern, die zuvor nicht gelernt wurden, miteinander verglichen.

Zum Abschluss der Messsitzung wurde eine ca. fünf Minuten dauernde anatomische Aufnahme des Gehirns gemacht, die als Ergänzung zu den funktionellen Aufnahmen eine verbesserte anatomische Lokalisierung der gefundenen Aktivitäten erlaubt.

Zusätzlich erfolgte außerhalb des MR-Scanners eine schriftliche Überprüfung der Gedächtnisleistung, wieder mit den jeweiligen Wortanfängen der zuvor gelernten Wörter als Unterstützung. Die GK konnten sich im Durchschnitt an 74,3% und die LKS-Patienten an 62,5 % der zuvor gelernten Wörter aus beiden Wortlisten erinnern. Beide Gruppen zeigten bessere Ergebnisse bei der Erinnerung an Wörtern, die vertieft gelernt wurden, als bei Wörtern, die gestört oder nicht vertieft gelernt wurden. Die Auswirkung der Lernstrategie ist ebenfalls ein Gegenstand anderer wissenschaftlichen Fragestellungen. In den *Tabelle 3* und *Tabelle 4* sind jeweils die Gedächtnisleistungen der gesunden Kontrollgruppe und der MCI-Patientengruppe bei den verschiedenen Aufgaben zusammengefasst.

## Materialien und Methoden

GK No.	Wortlistenlänge	Erinnerte Wörter in % über beide Bedingungen	Erinnerte Wörter in % in der Bedingung vertieftes Einprägen	Erinnerte Wörter in % in der Bedingung nicht-vertieftes Einprägen
1	14	68	79	<b>57</b>
2	14	93	79	<b>86</b>
3	14	57	79	<b>50</b>
4	14	64,5	79	<b>50</b>
5	14	75	79	<b>79</b>
6	14	89,5	79	<b>100</b>
7	14	64	79	<b>71</b>
8	14	67,5	79	<b>71</b>
9	14	64	79	<b>57</b>
10	14	64	79	<b>57</b>
11	14	86	79	<b>79</b>
12	14	100	79	<b>100</b>
13	14	64	79	<b>64</b>
14	14	89,5	79	<b>86</b>
15	14	75	79	<b>86</b>
16	14	67,5	79	<b>64</b>
<b>16</b>	<b>14</b>	<b>74</b>	<b>79</b>	<b>72</b>

**Tabelle 3: Gedächtnisleistung der gesunden Kontrollen (GK).**

LKS No.	Wortlistenlänge	Erinnerte Wörter in % über beide Bedingungen	Erinnerte Wörter in % in der Bedingung vertieftes Einprägen	Erinnerte Wörter in % in der Bedingung nicht-vertieftes Einprägen
1	12	75	83	<b>67</b>
2	10	55	50	<b>60</b>
3	10	80	80	<b>80</b>
4	10	65	60	<b>70</b>
5	12	66,5	58	<b>75</b>
6	12	62,5	58	<b>67</b>
7	10	75	80	<b>70</b>
8	12	58,5	75	<b>42</b>
9	12	75	67	<b>83</b>
10	12	75	83	<b>67</b>
11	10	35	30	<b>40</b>
12	12	67	67	<b>67</b>
13	10	60	50	<b>70</b>
14	12	79	75	<b>83</b>
15	10	45	40	<b>50</b>
16	14	50	43	<b>57</b>
17	12	58,5	67	<b>50</b>
18	12	87,5	92	<b>83</b>
19	10	30	50	<b>10</b>
20	10	75	80	<b>70</b>
21	10	40	40	<b>40</b>
22	10	60	70	<b>50</b>
23	10	60	60	<b>60</b>
24	12	66,5	58	<b>75</b>
25	12	66	55	<b>80</b>
<b>25</b>		<b>62,5</b>	<b>63,2</b>	<b>62</b>

Tabelle 4: Gedächtnisleistung der LKS-Patienten.

### 3.3 FMRT-Datenerfassung

Die fMRT-Aufnahmen wurden in einem 1,5 T Siemens Symphony System Scanner durchgeführt. Die funktionellen Daten wurden mit Gradienten-Echo EPI Sequenzen erhoben (TE = 50 ms, TR = 3,000 ms, Flip-Winkel = 90°, FoV = 200 mm<sup>2</sup>, matrix =

## Materialien und Methoden

64 x 64, 33 Schichten, Schichtdicke = 4 mm, and 0.4-mm interslice gap) (wobei TE Echozeit ist, TR = Repetitionszeit, FoV = field of view, und TI = Inversionszeit). In 15 Minuten pro Gedächtnisaufgabe wurden 320 Scans erstellt. Die ersten 3 funktionellen Aufnahmen wurden vor der Analyse verworfen. Von jedem Patienten/Probanden wurden T1 – gewichtete anatomische Datensätze durch schnelle Gradienten-Echo- Sequenzen (MP-RAGE-Technik) erhalten (TE = 3.93 ms, TR = 1,500 ms, TI = 760 ms, Flipwinkel = 5°, FoV = 256mm<sup>2</sup>, matrix = 256 x 256, 160 Schichten, Voxelgröße = 1 x 1 x 1 mm<sup>3</sup>).

### 3.4 FMRT – Datenanalyse

Die funktionellen MRT-Daten wurden unter Verwendung von „Oxford Centre for Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain Software Library“ (FMRIB; FSL version 3.2), statistical parametric mapping (Wellcome Department of Cognitive Neurology; SPM5), und klinikinterner Software für Matlab (MathWorks) vorverarbeitet (Preprocessing). In einem ersten Schritt wurden alle nicht hirneigenen Strukturen von den EPI-Volumen entfernt. Als nächstes wurde eine Bewegungskorrektur der einzelnen Volumenbilder der EPI-Zeitserie auf dem Bild durchgeführt. Anhand der gewonnenen Bewegungsparameter wurde für jeden Probanden beurteilt, ob die Daten den Qualitätsanforderungen genügen und daher in die Auswertung einbezogen werden können. Eine Kopfbewegung des Probanden von mehr als 4 mm in der Translation und 3 Grad in der Rotation führt zu nicht durch Vorverarbeitungsprozeduren kompensierbaren Artefakten. Solche Probanden mussten daher von der weiteren Analyse ausgeschlossen werden. Weitere Vorverarbeitungsschritte bestanden im funktionell - strukturellen Koregistrieren auf einem individuellen anatomischen Bild, in der Normalisierung der Daten (Manjaly, 2003) auf eine Standardgehirnvorlage vom Montreal Neurological Institute (MNI), und in der räumlichen Glättung durch 8 x 8 x 8 mm *Gaussian kernel*.

### 3.5 Statistische multivariate GIFT-Analyse

In dieser Arbeit wurde für die statistische Analyse eine hypothesenfreie Methode verwendet, die unabhängige Komponentenanalyse (Independent Component Analysis = ICA). Die Gruppenanalyse erfolgte mittels ICA unter Anwendung des Group ICA model for fMRI toolbox (GIFT, version 1.3b) (Correa, 2005).

Im Prinzip wurde eine unabhängige Komponentenanalyse der reduzierten Daten aller Probanden durchgeführt und anschließend individuelle Komponenten und Zeitreihen präsentiert.

Im Einzelnen erfolgte die GIFT-Analyse in drei Schritte: erstens die Datenreduktion, zweitens die Anwendung des Algorithmus der unabhängigen Komponentenanalyse, und drittens die Rekonstruktion der individuellen Komponentenabbildungen und Zeitreihen (Calhoun, 2001). Beim ersten Schritt wurden alle Daten mit Hilfe der PCA reduziert, wobei der Großteil der Information erhalten blieb. Die daraus resultierte Matrix wurde in einem späteren Stadium für die Rekonstruktion der Daten benutzt. Beim zweiten Schritt wurde die Anzahl der unabhängigen Komponenten mithilfe des Infomax - Algorithmus geschätzt (Li YO, 2007). Eine weitere Datenreduktion unter Berücksichtigung der angegebenen Komponentenzahl wurde mittels PCA durchgeführt. Im letzten Analyseschritt der Rekonstruktion wurden Komponentenabbildungen und Zeitreihen für jeden Probanden erstellt. Diese wurden in einem Komponentensatz für alle Probanden gruppiert.

Mithilfe der GIFT dimensionality estimation tool wurde die Anzahl der Komponenten geschätzt, die funktionell relevante Aktivierungsmuster darstellten. Es wurden 33 unabhängige Komponenten extrahiert. Jede Komponente enthielt räumliche Aktivierungsmuster und einen entsprechenden zeitlichen Profil. Die räumlichen Aktivierungsmuster schlossen Voxel ein, die mit dem Zeitprofil positiv oder negativ korrelierten. In unserer Arbeit wurden die positiven Ko-Aktivierungsmuster analysiert. Jede der 33 unabhängigen Komponenten wurde visuell inspiziert, um funktionell relevante Netzwerke von Artefakten wie Kopf- oder Augenbewegungen zu unterscheiden. Davon zeigten dreizehn ein funktionell sinnvolles Aktivierungsmuster. Mittels one - sample - t - Tests wurde die Signifikanz der rekonstruierten Komponenten für jede Gruppe einzeln ermittelt [ $P < 0.05$  Familywise Error Rate (FWE) korrigiert für multiple Vergleiche] und als Glashirnprojektion abgebildet. Aus den positiven Aktivierungen in den one-sample t-Tests wurde eine Maske unter den Bedingungen p

## Materialien und Methoden

= 0,05, FWE korrigiert für multiple Vergleiche und eine Clustergröße von mindestens 50 Voxeln erstellt. Danach wurde eine Zwischengruppen - Analyse mittels two-sample – t – Tests und unter Verwendung der positiven Maske für die LKS-Patientengruppe und für die gesunde Kontrollgruppe durchgeführt, um Unterschiede in den Aktivierungsmustern zwischen beiden Gruppen darzustellen. Hier wurde eine Korrektur für multiple Vergleiche mithilfe des Family-Wise-Errors durchgeführt. Die Beurteilung der Signifikanz erfolgte anhand eines Niveaus von  $P < 0,05$ , korrigiert für multiple Vergleiche (Celone, 2006).

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Aktivierungsmuster während der Erinnerungsperiode

Dreizehn der 33 unabhängigen Komponenten ergaben funktionell relevante Aktivierungsmuster, d.h. funktionelle Netzwerke, die konsistent in früheren Studien gefunden wurden (Smith, 2009). Als relevant wurden Aktivierungsmuster eingeschätzt, die erstens keine Artefakte wie z.B. Repräsentation von Liquorarealen oder venösen Sinus, von kalottennahen Bewegungsartefakten oder von Strukturen unterhalb des Hirnstamms darstellen und zweitens basierend auf dem Vorwissen als funktionell relevant eingeschätzte Hirnregionen abbilden. Die statistische Signifikanz dieser 13 Komponenten wurde mittels one-sample-t-Tests für jede einzelne Gruppe bei  $p < 0,05$ , FWE korrigiert für multiple Vergleiche geprüft.

Drei Komponenten repräsentierten visuelle Netzwerke (primär und sekundär visuelles Netzwerk 1 und 2): es zeigten sich signifikante Aktivierungen in Bereichen des primären (BA 17) (*Abbildung 8*) und sekundären (BA 18/19) (*Abbildung 9*) visuellen Kortex. Aktivierte Anteile der Insula und des anterioren cingulären Kortex wurden in einer Komponente gefunden, die das sogenannte Salienz - Netzwerk repräsentiert (*Abbildung 10*). Das Salienz-Netzwerk wird wie in der Literatur beschrieben durch ein breites Spektrum an auffälligen Reizen, wie Emotionen, Treffen von Entscheidungen usw. aktiviert (Ros, 2013). Sechs Komponenten präsentierten frontoparietale Aufmerksamkeitsnetzwerke: je zwei links- bzw. rechts – hemisphärische Netzwerke (*Abbildung 11* *Abbildung 12*), ein parietales (*Abbildung 13*) und ein frontales Netzwerk (*Abbildung 14*). Diese Netzwerke beinhalten Strukturen, die mit Aufmerksamkeitsprozessen assoziiert sind. Aktivierungen im Bereich des medialen präfrontalen Kortex repräsentieren das vordere Default Mode Netzwerk (*Abbildung 15*). Eine Komponente beinhaltete Aktivierungen in Bereichen, die den posterioren Default Mode Netzwerk (DMN) entsprechen (*Abbildung 16*). Außerdem zeigten sich aktive Areale in einer Komponente, die mit dem senso-motorischen Kortex assoziiert sind (*Abbildung 17*).

## Ergebnisse

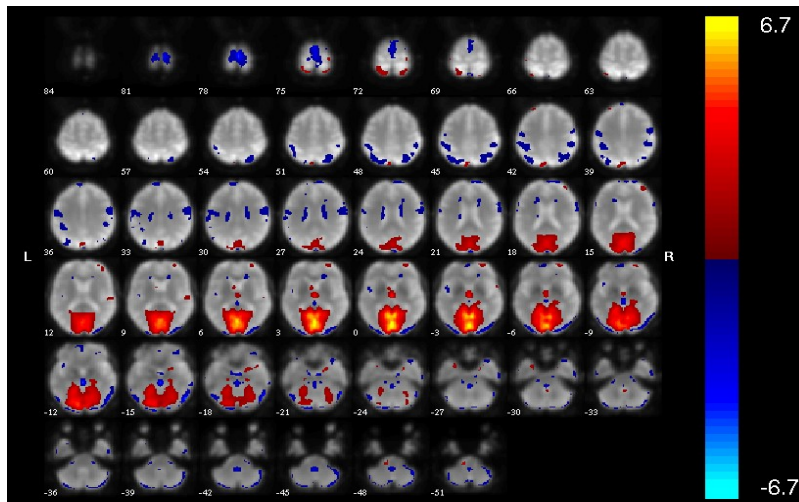


Abbildung 8: Statistisch signifikante Aktivierungen im Bereich des primären visuellen Kortex (primär visuelles Netzwerk, IC 32).

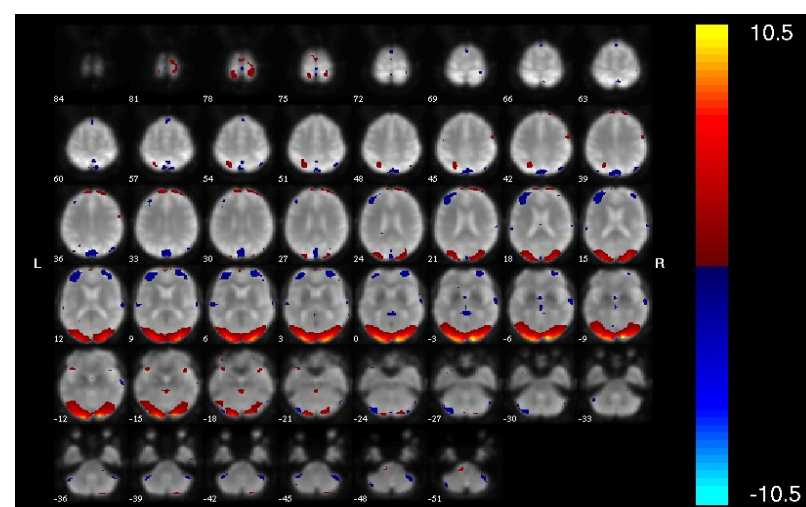
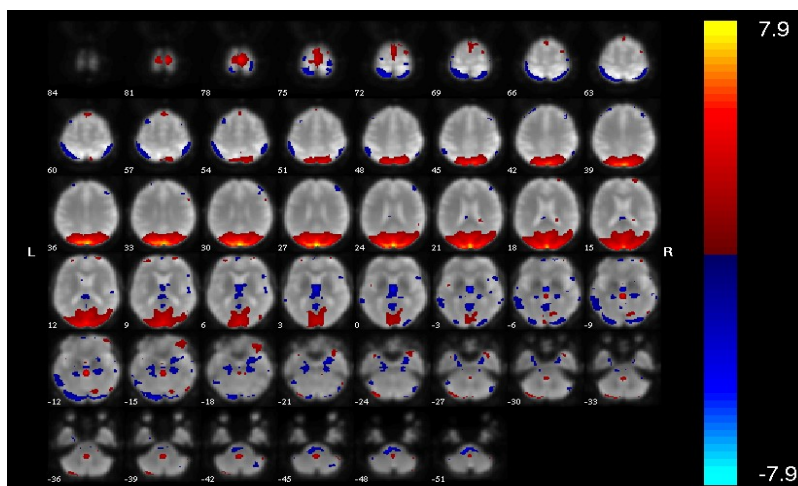


Abbildung 9: Statistisch signifikante Aktivierungen im Bereich des sekundären visuellen Kortex (sekundär visuelles Netzwerk, IC 15+16).



## Ergebnisse

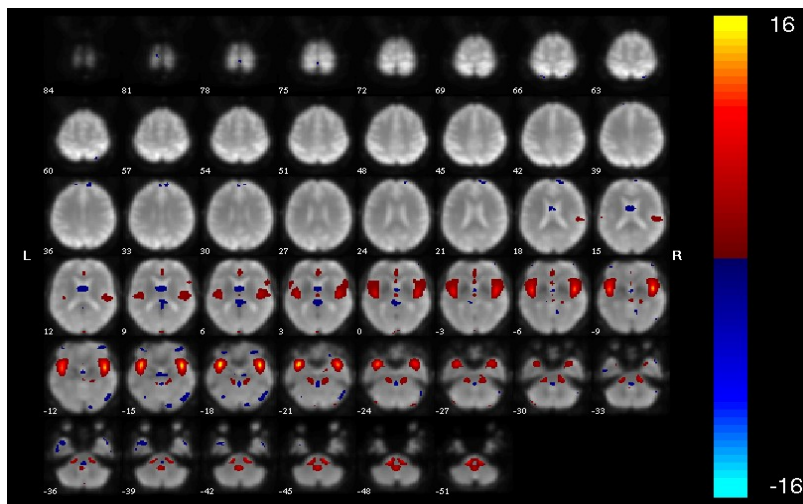


Abbildung 10: Statistisch signifikante Aktivierungen im Bereich der Insula und des anterioren cingulären Cortex ( Salienz – Netzwerk ) (IC 4).

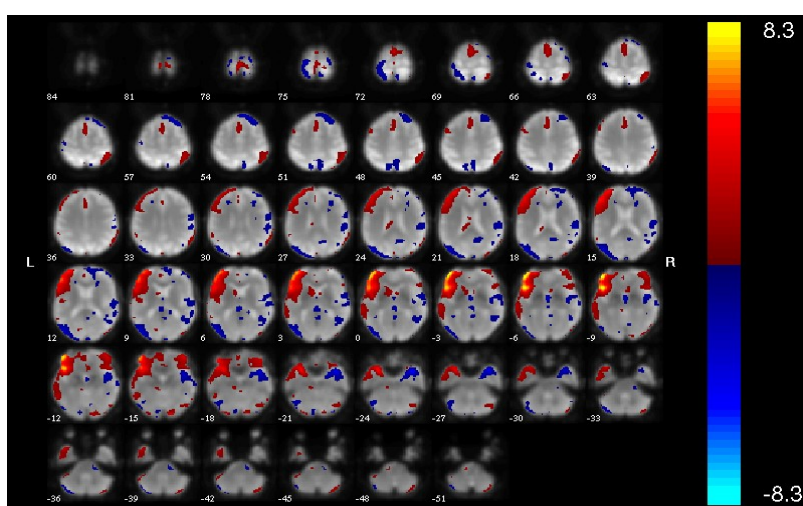
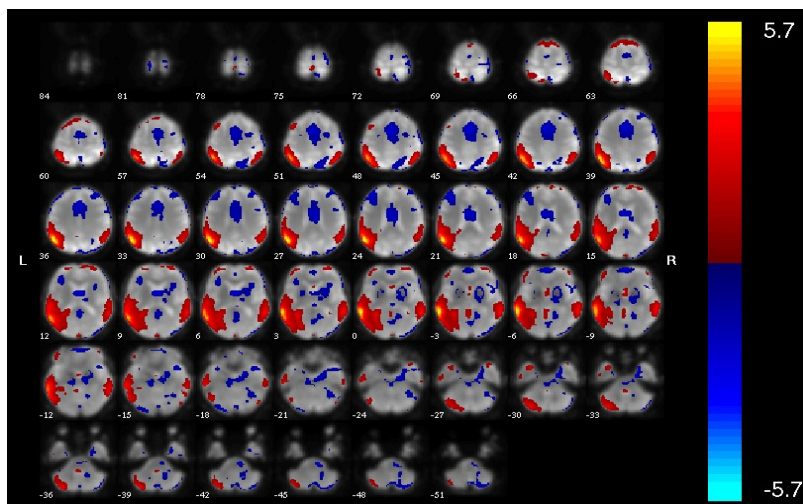


Abbildung 11: Statistisch signifikante Aktivierungen des linken Aufmerksamkeitsnetzwerkes 1 und 2 (IC 1 und 7).

Ergebnisse

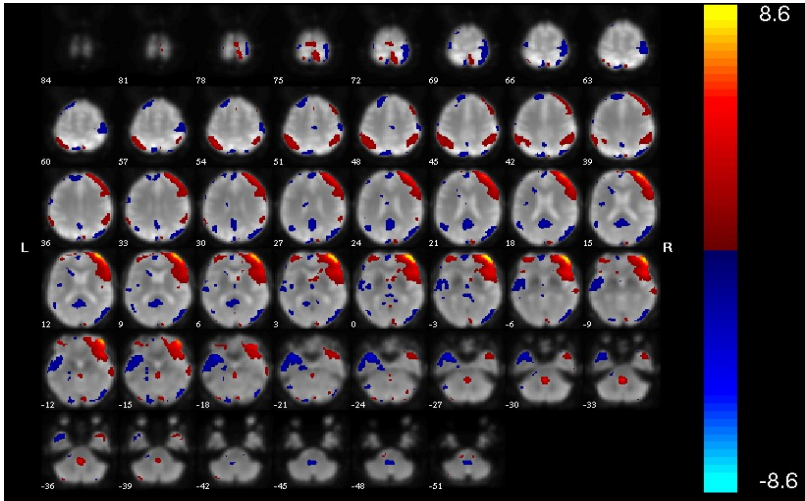
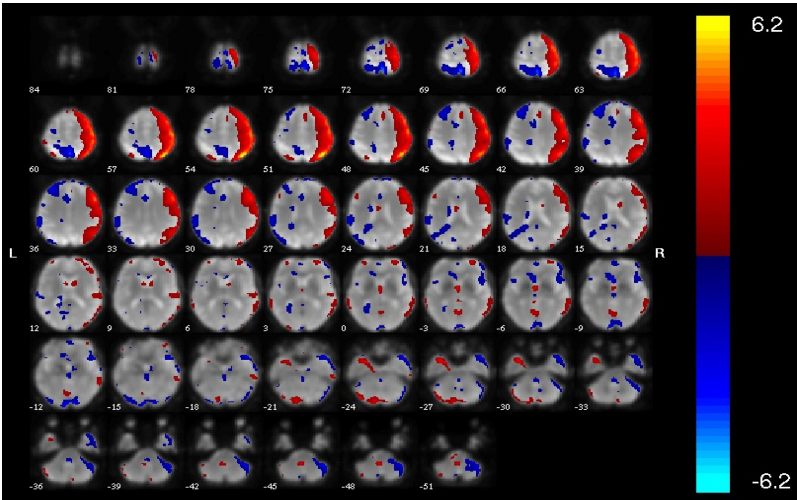


Abbildung 12: Statistisch signifikante Aktivierungen des rechten Aufmerksamkeitsnetzwerkes 1 und 2 (IC 5 und 12).

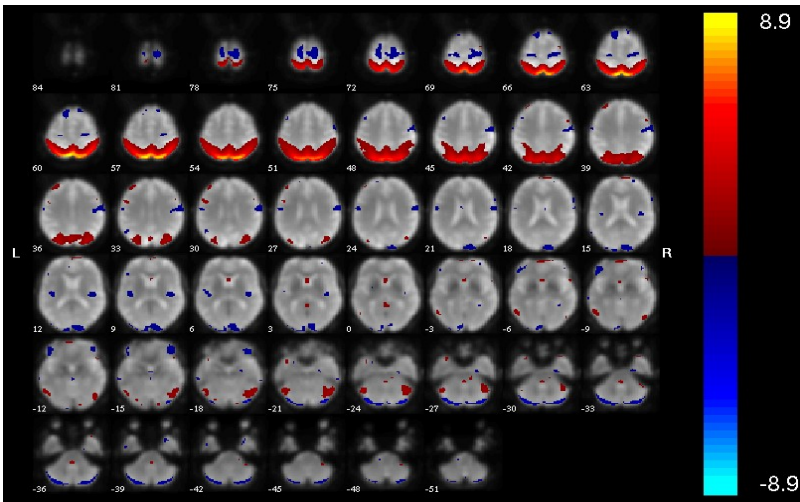
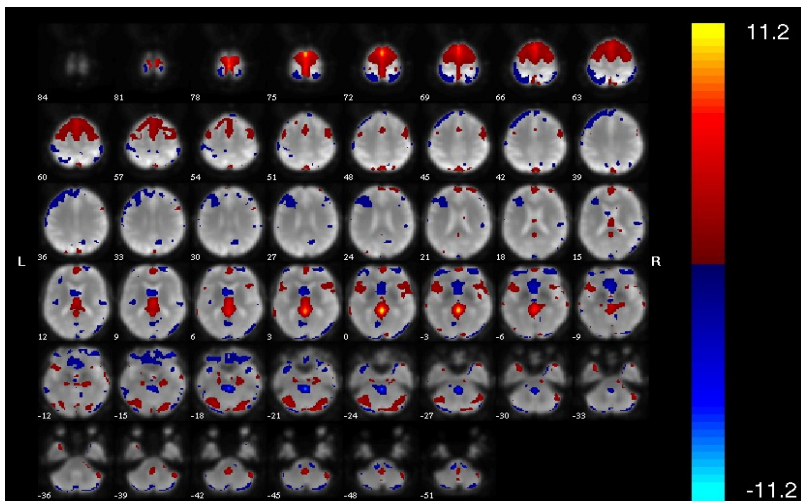
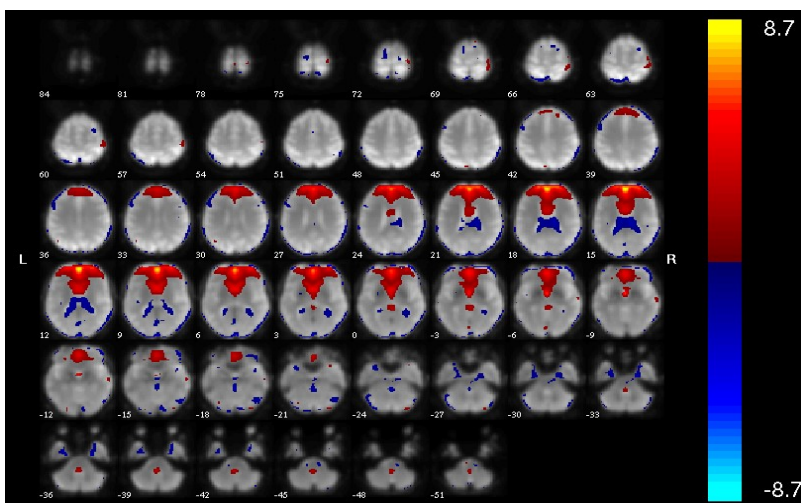


Abbildung 13: Statistisch signifikante Aktivierungen des parietalen Netzwerkes (IC 19).

## Ergebnisse



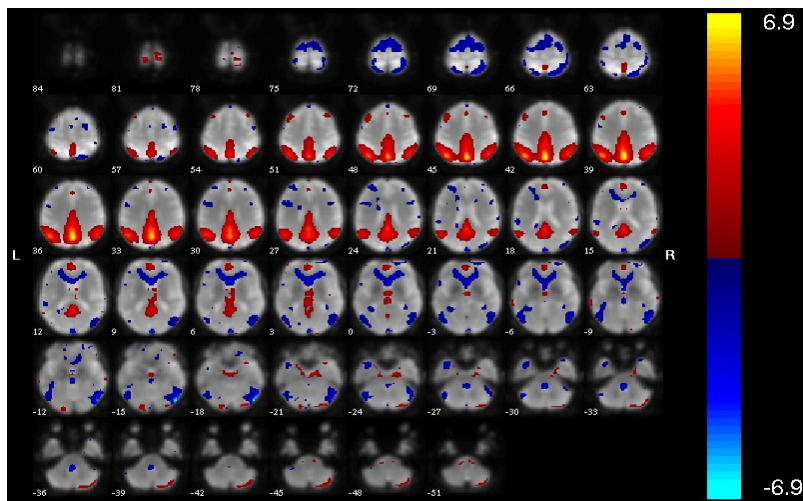
**Abbildung 14: Statistisch signifikante Aktivierungen im Bereich des frontalen Aufmerksamkeitsnetzwerks (IC 6).**



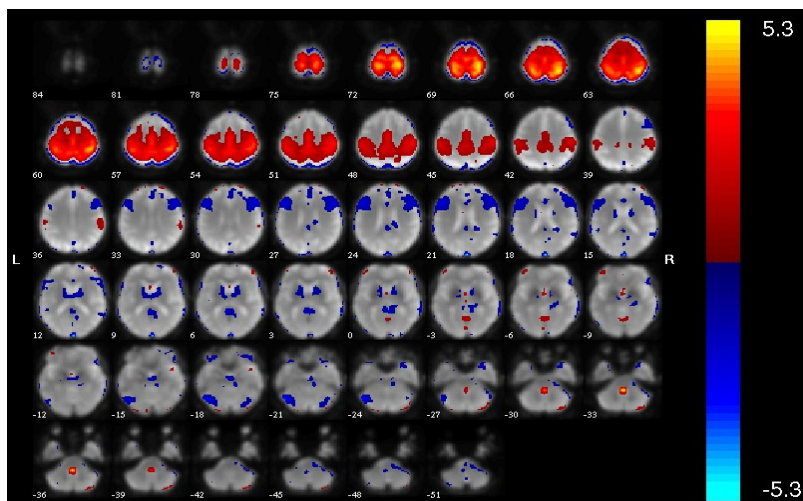
**Abbildung 15: Statistisch signifikante Aktivierungen im Bereich des medialen präfrontalen Kortex ( vorderes Default Mode Netzwerk ) (IC 24).**



## Ergebnisse



**Abbildung 16:** Statistisch signifikante Aktivierungen im Bereich des posterioren Default Mode Netzwerks (DMN) (IC 28).



**Abbildung 17:** Statistisch signifikante Aktivierungen im Bereich des senso-motorischen Netzwerks (IC 27).

Die restlichen zwanzig der 33 Komponenten und die zeitlich negativ korrelierten Aktivierungsmuster entsprachen Artefakten, die funktionell irrelevante Strukturen darstellten. Fünf dieser Artefakte entstanden randständig, nah an der Kalotte (*Abbildung 18*). Weitere vier lagen in Liquor gefüllten Räumen und im venösen Sinus. Sieben Komponenten zeigten Aktivierungen, die sich anatomisch unterhalb des Thalamus befanden, und somit funktionell irrelevant waren. Die restlichen vier Artefakte zeigten Aktivierungsmuster, die sich nicht kompakt darstellten.

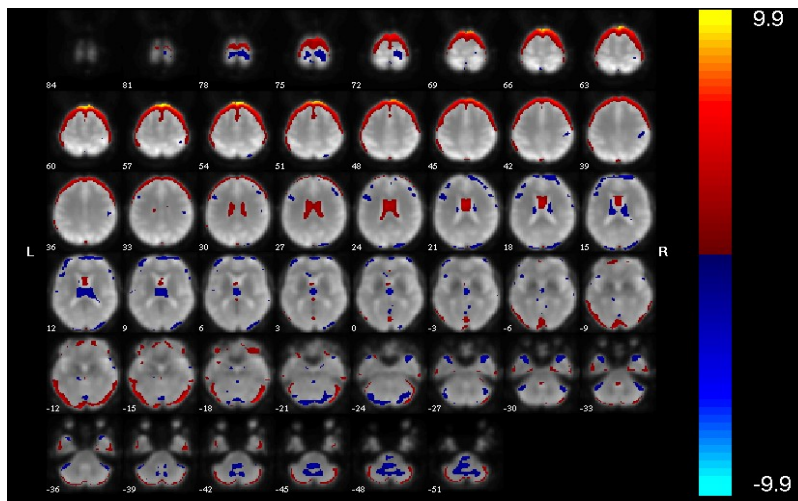


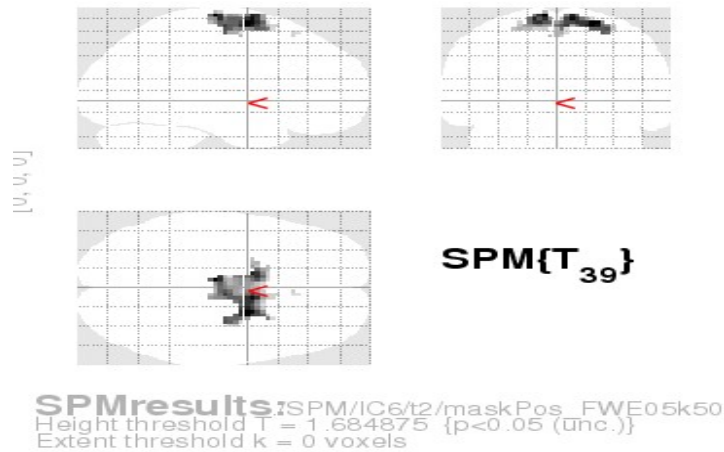
Abbildung 18: Beispiel für kalottennahes Artefakt.

### 4.2 Zwischen - Gruppenanalyse

Eine statistische second-level-Analyse wurde durchgeführt, um Unterschiede zwischen beiden Gruppen bezüglich der oben beschriebenen 13 Komponenten festzustellen. Mittels two-sample t-Tests und unter Verwendung der oben beschriebenen räumlichen Abbildungen der one-sample t-Tests als Maske wurden die signifikanten Aktivierungsmuster der rekonstruierten Komponenten beider Gruppen miteinander verglichen.

Gruppenunterschiede wurden in der LKS-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe bei  $p < 0,05$  FWE korrigiert für multiple Vergleiche auf cluster – level in den sensomotorischen und primär visuellen Netzwerken, sowie im vorderen DMN und frontalem Aufmerksamkeitsnetzwerk gefunden. Folgende Netzwerke/ Areale sind in der LKS-Gruppe mehr aktiviert: frontales Aufmerksamkeitsnetzwerk (*Abbildung 19*), senso-motorisches Netzwerk (*Abbildung 20*) und vorderes Default Mode Netzwerk (*Abbildung 21*) mit den Arealen: dorsaler anteriorer cingulärer Kortex (ACC) (BA 32), Gyrus prefrontalis inferior (BA 47), sowie Gyri frontalis mediales und superior rechts. Eine verminderte Ko - Aktivierung in der LKS-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe wurde in einem visuellen Netzwerk gefunden (in BA 17 und Cuneus) (*Abbildung 22*).

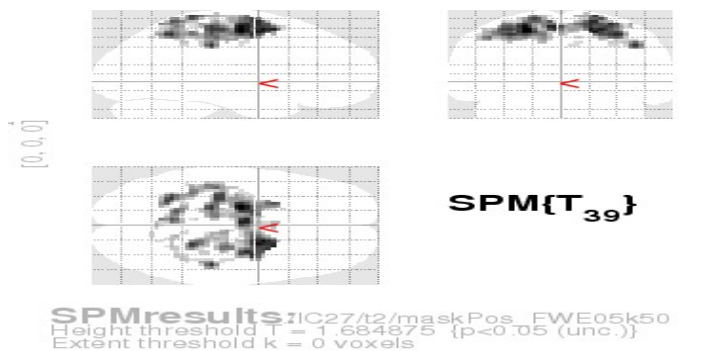
## Ergebnisse



### Statistics: $p$ -values adjusted for search volume

set-level		cluster-level			voxel-level					mm mm mm		
$p$	$c$	$p_{corrected}$	$k_E$	$p_{uncorrected}$	$p_{FWE-coff}$	$p_{FDR-coff}$	$T$	$(Z)$	$p_{uncorrected}$			
0.988	2	0.026	312	0.004	0.161	0.062	3.74	3.43	0.000	21	0	69
					0.191	0.062	3.66	3.37	0.000	-6	-18	75
					0.219	0.062	3.59	3.32	0.000	9	3	72

**Abbildung 19: Glashirn-Projektion der signifikanten ( $p < 0,05$ , korrigiert auf cluster - level) Voxel bezüglich IC 6. Vermehrte Aktivierung in der LKS-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe im Bereich des frontalen Aufmerksamkeitsnetzwerks.**

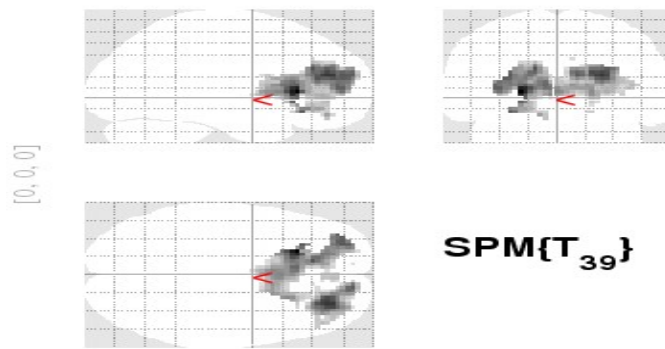


### Statistics: $p$ -values adjusted for search volume

set-level		cluster-level			voxel-level					mm mm mm		
$p$	$c$	$p_{corrected}$	$k_E$	$p_{uncorrected}$	$p_{FWE-coff}$	$p_{FDR-coff}$	$T$	$(Z)$	$p_{uncorrected}$			
0.966	12	0.000	1171	0.000	0.232	0.081	4.22	3.80	0.000	-21	-9	60
					0.405	0.081	3.93	3.58	0.000	18	3	60
					0.493	0.081	3.81	3.49	0.000	24	9	60

**Abbildung 20: Glashirn-Projektion der signifikanten ( $p < 0,05$ , korrigiert auf cluster - level) Voxel bezüglich IC 27. Vermehrte Aktivierung in der LKS-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe im Bereich des senso-motorischen Netzwerks.**

## Ergebnisse

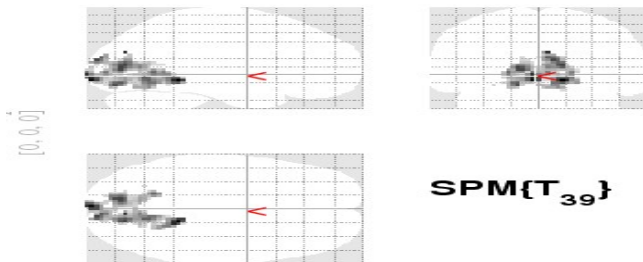


SPMresults:IC24/t2/maskPos\_FWE05k50  
Height threshold  $T = 1.684875$  ( $p < 0.05$  (unc.))  
Extent threshold  $k = 0$  voxels

Statistics: *p-values adjusted for search volume*

set-level		cluster-level			voxel-level					mm mm mm		
$p$	$c$	$p_{corrected}$	$k_E$	$p_{unconnected}$	$p_{FWE-corr}$	$p_{FDR-corr}$	$T$	$(Z)$	$p_{unconnected}$			
0.977	6	0.002	794	0.000	0.006	0.006	5.42	4.65	0.000	-21	27	6
					0.244	0.022	3.95	3.60	0.000	-12	36	27
					0.275	0.022	3.89	3.55	0.000	-27	30	-12
		0.040	423	0.003	0.084	0.017	4.43	3.96	0.000	27	45	21
					0.308	0.022	3.83	3.51	0.000	12	60	21
					0.991	0.065	2.51	2.40	0.008	30	51	6

Abbildung 21: Glashirn-Projektion der signifikanten ( $p < 0,05$ , korrigiert auf cluster - level) Voxel bezüglich IC 24. Vermehrte Aktivierung in der LKS-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe im Bereich des dorsalen anterioren cingulären Kortex (ACC) (BA 32), Gyrus prefrontalis (vorderes Default Mode Netzwerk).



SPMresults:IC32/t2/maskPos\_FWE05k50  
Height threshold  $T = 1.684875$  ( $p < 0.05$  (unc.))  
Extent threshold  $k = 0$  voxels

Statistics: *p-values adjusted for search volume*

set-level		cluster-level			voxel-level					mm mm mm		
$p$	$c$	$p_{corrected}$	$k_E$	$p_{unconnected}$	$p_{FWE-corr}$	$p_{FDR-corr}$	$T$	$(Z)$	$p_{unconnected}$			
0.997	3	0.012	566	0.001	0.529	0.296	3.43	3.19	0.001	15	-42	-6
					0.645	0.296	3.28	3.06	0.001	-3	-96	-6
					0.889	0.296	2.88	2.72	0.003	-12	-78	9

Abbildung 22: Glashirn-Projektion der signifikanten ( $p < 0,05$ , korrigiert auf cluster - level) Voxel bezüglich IC 32. Vermehrte Aktivierung in der Kontrollgruppe gegenüber der LKS-Gruppe im Bereich des primär visuellen Netzwerks.

## 5 Diskussion

Regionale Änderungen der Hirnfunktion im Rahmen einer Alzheimer Krankheit werden in der Literatur mittels fMRT und verschiedenen PET – basierten Verfahren untersucht. Hierbei werden üblicherweise univariate hypothesen-getriebene Datenanalysemethoden verwendet. Als Erweiterung dieser Methoden ermöglichen multivariate explorative Methoden der Datenanalyse wie die unabhängige Komponentenanalyse (ICA) die Entdeckung von vorher nicht vermuteten Ergebnissen. GIFT (Group ICA for fMRT toolbox) stellt ein modellfreies Verfahren zur Analyse von mehreren Probanden und Probandengruppen dar. Mit dieser Methode werden räumlich statistisch unabhängige Signale (Komponenten) aus einer Mischung von Signalen in fMRT-Daten extrahiert. Die erhaltenen Messgrößen (z-Werte bzw. z-Karten) stellen den Grad der Ko-Aktivierung eines gegebenen Voxels relativ zur Netzwerk-/Komponenten-Aktivität dar (Calhoun, 2001; Calhoun, 2001b; Sorg, 2007). In dieser Studie wendeten wir GIFT an, um fMRT - Signale, gemessen während des Erinnerungsprozesses an zuvor gelernten Wörtern bei Patienten mit amnestischer LKS und bei gleichaltrigen gesunden Kontrollpersonen, zu untersuchen. Unser Ziel war, für den Prozess des Abrufens von episodischen Gedächtnisinhalten wichtige kortikale Netzwerke und signifikante Gruppenunterschiede in den Ko-Aktivierungsmustern dieser Netzwerke zwischen Patienten mit a LKS und GK darzustellen.

Eine Vielzahl von Netzwerken, die konsistent unter verschiedenen Bedingungen, Altersstufen und teilweise Spezies gefunden wurden (Fox, 2007), wurden sowohl bei den gesunden Probanden, als auch bei den LKS-Patienten während der Erinnerungsaufgaben ko - aktiviert. Passend zu früheren Studien (Smith, 2009), wurden Ko-Aktivierungen für je zwei rechte und linke Aufmerksamkeitsnetzwerke, sowie für ein parietales und ein frontales Aufmerksamkeitsnetzwerk, und für das so genannte Salienz-Netzwerk mit Anteilen der Insula und des anterioren cingulären Kortex gefunden. Diese Netzwerke sind bereits als am Prozess des Abrufens von episodischen Gedächtnisinhalten beteiligt beschrieben worden (Heun, 2007; Hofer, 2007).



## Diskussion

Das Salienz-Netzwerk wird durch Aufgaben ko-aktiviert, die eine genaue Auswahl fördern, sowie Umschalten auf andere Aufgaben und Regulierung des Reaktionsvermögens beinhalten. Es stellt eine wichtige Schaltstelle zwischen kognitiven und emotionalen Prozessen dar. Änderungen in der Aktivierung dieses Netzwerkes wurden in fMRT – Studien untersucht und könnten klinisch und prädiktiv relevant für die Entwicklung neurodegenerativer Erkrankungen, insbesondere Demenz sein (Day, 2013).

Außerdem wurden ko - aktive Areale in beiden Gruppen nachgewiesen, die für visuelle, auditive, motorische und sensomotorische Funktionen zuständig sind. Vergleichbare Ergebnisse wurden auch in anderen Studien dargestellt (Rombouts, 2007).

In unserer Studie fanden sich in beiden Gruppen Ko - Aktivierungen im Bereich des vorderen Default Mode Netzwerks und in Regionen, die dem posterioren Default Mode Netzwerk (DMN) entsprechen. Diese Regionen sind aktiver während nicht – zielgerichteter Aktivität im Vergleich zur zielgerichteter Aktivität während der Durchführung einer Aufgabe, die Anforderungen an die Aufmerksamkeit stellt. Es ließen sich mithilfe der modellfreien unabhängigen Komponentenanalyse für diese Netzwerke typische Aktivierungen in beiden Gruppen im Bereich des medialen präfrontalen Kortex und des posterioren cingulären Kortex (PCC) feststellen (Sorg, 2007; Damoiseaux, 2006; Garrity, 2007). Das Default Mode Netzwerk wurde als ein wichtiger Bestandteil des Gedächtnissystems in vielen fMRT-Studien über Demenz näher untersucht (Celone, 2006; Rombouts, 2005b; Buckner, 2005). Eine Aufgaben-assoziierte Deaktivierung im Bereich des DMNs ist mit einer verstärkten Ko-Aktivierung in anderen kortikalen Regionen verbunden, die an das Gedächtnissystem beteiligt sind. In der Studie von Celone und Kollegen 2006 wurde zum ersten Mal direkt nachgewiesen, dass Änderungen der Aktivität des DMNs in Patienten mit einer milden LKS und Alzheimer-Demenz mit Änderung der Ko - Aktivierung des hippocampalen Gedächtnissystems, sowie des Aufmerksamkeitsnetzwerks verbunden sind.

In der Studie von Celone zeigten Patienten mit einer amnestischen LKS während der Durchführung einer episodischen Gedächtnisaufgabe nicht nur eine paradox erhöhte Ko - Aktivierung im Bereich des Hippocampus und der funktionell verbundenen kortikalen Regionen, sondern eine erhöhte Deaktivierung im Bereich des DMNs im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen. Im Gegensatz dazu zeigten Patienten mit Alzheimer – Demenz in derselben Studie eine signifikant verminderte hippocampale Ko-Aktivierung und reduzierte Deaktivierung im DMN (Celone, 2006).

## Diskussion

Unterstützend für diese Ergebnisse haben Rombouts und Kollegen 2007 in ihrer Studie eine verminderte Deaktivierung des DMNs bei Patienten mit Alzheimer-Demenz beschrieben. In unserer Studie zeigt die LKS – Gruppe eine vermehrte Ko-Aktivierung im Bereich des vorderen DMNs. Die Ergebnisse dieser Studien sind beweisend dafür, dass sich die Aktivität des DMNs abhängig vom klinischen Schweregrad der Gedächtnisstörung ändert. Diese Änderung könnte ein sensitiver prädiktiver Marker für die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz darstellen (Rombouts, 2007).

Eines der Hauptziele dieser Studie war, Unterschiede in den hämodynamischen Ko-Aktivierungsmustern mithilfe der modellfreien Gruppenanalyse bei Patienten mit amnestischer LKS im Vergleich zu gleichaltrigen GK darzustellen.

Wir fanden Gruppenunterschiede ( $p < 0,05$ , korrigiert für multiple Vergleiche auf cluster-level) bezüglich des sensomotorischen, des vorderen Default Mode Netzwerks, des frontalen Aufmerksamkeitsnetzwerk, sowie des primären visuellen Netzwerks. Insbesondere war die Ko-Aktivierung in den ersten drei Netzwerken beim Erinnerungsprozess in der Patientengruppe erhöht, während sie im visuellen Netzwerk erniedrigt war.

Weiterhin beobachteten wir verstärkte asymmetrische Aktivierungen in der LKS-Gruppe im Bereich des rechten Gyrus prefrontalis inferior (BA 47), sowie Gyri frontalis mediales und superior rechts (Aufmerksamkeits- und Default Mode Netzwerke). In der Studie von Rombouts und in früheren Studien zeigten diese Areale eine verminderte Aktivität in der LKS-Gruppe bei Aufgaben mit geteilter Aufmerksamkeit, verbaler Verarbeitung und semantischer Gedächtnisaufgabe (Dannhauser, 2005; Grossman, 2003). Der linke präfrontale und frontale Kortex zeigte in beiden Studien keinen signifikanten Unterschied in der Aktivierung zwischen LKS-Patienten und GK.

Die beobachteten unterschiedlichen Aktivierungsmuster zwischen unserer und Rombouts - Studie könnten mit dem unterschiedlichen klinischen Schweregrad der Gedächtnisstörung der untersuchten Probanden zusammenhängen. Wie bereits in der Publikation von Dickerson 2005 und Celone 2006 beschrieben, könnte eine Aktivierungsverstärkung in der LKS-Gruppe während einer episodischen Gedächtnisaufgabe einen Kompensationsmechanismus bei sich direkt akkumulierender Alzheimer-Pathologie, biochemischen Veränderungen oder Unterbrechung von synaptischen Verbindungen darstellen. Es ist anzunehmen, dass diese Überaktivierung eine bewusste Anstrengung der Patienten mit amnestischer

## Diskussion

LKS mit einer Beeinträchtigung des Gedächtnissystems ausdrückt (Celone, 2006), (Dickerson, 2005).

FMRT- Studien an Probanden mit Risikofaktoren für die Alzheimer-Krankheit (Smith, 2009; Bookheimer, 2000; Gold, 2007) oder mit einer positiven Familienanamnese (Bassett, 2006) fanden eine verstärkte Ko-Aktivierung in vielen Netzwerken, bevor es zu einer signifikanten Abnahme der kognitiven Funktion kam (Celone, 2006). Die in unserer Studie beschriebene verminderte Ko-Aktivierung im Bereich des visuellen Netzwerkes in der LKS-Gruppe könnte bereits eine fortschreitende Beeinträchtigung als weitere Stufe der Entwicklung zur Alzheimer-Demenz darstellen.

Zusammenfassend zeigen Patienten mit LKS während Erinnerungsprozessen erhöhte Ko-Aktivierung in verschiedenen Netzwerken, insbesondere dem Default Mode Netzwerk. Dies erweitert frühere Ergebnisse, die einen ähnlichen Zusammenhang für Einprägeprozesse gezeigt haben (Celone, 2006) und für hippocampale Aktivierung während Erinnerungsvorgängen (Dickerson, 2004). Es scheint, dass bei zunehmender Schwere der Beeinträchtigung, die erhöhte Ko-Aktivierung sich zu einer verminderten Ko-Aktivierung verändert wie bei unseren Patienten für das visuelle Netzwerk bereits angedeutet, übereinstimmend mit früheren Ergebnissen von Rombouts, die reduzierte Ko-Aktivierung für demente Alzheimer- Patienten während Gedächtnisvorgängen demonstrieren (Rombouts, 2007; Buckner, 2005).

## 6 Zusammenfassung

Die Leichte kognitive Störung (LKS) in ihrer amnestischen Form stellt in vielen Fällen das prä-dementielle Stadium einer Alzheimer-Krankheit dar. Erinnerungsprozesse sind die ersten Prozesse, die im Verlauf einer Alzheimer-Krankheit verändert sind.

Um die neuronalen Korrelate dieser Erinnerungsdefizite besser zu verstehen, untersuchten wir kortikale Ko-Aktivierungsmuster bei Patienten mit amnestischer LKS und bei kognitiv gesunden Kontrollpersonen während der Durchführung von Erinnerungsaufgaben mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT). Die hier festgestellten Gruppenunterschiede unterstützen frühere Ergebnisse und könnten diagnostisch und prädiktiv für die LKS von Bedeutung sein.

Sechzehn GK (6 Frauen, 10 Männer; Durchschnittsalter  $68,1 \pm 3,8$ ) und 25 Patienten mit der Diagnose amnestische LKS (14 Männer, 11 Frauen; Durchschnittsalter  $69,3 \pm 8,1$ ) wurden mittels fMRT während der Durchführung von Erinnerungsaufgaben untersucht. Alle Probanden sollten sich an zuvor gelernten Wörtern aus zwei Listen hinweisgestützt erinnern. Als Hinweis dienten die Wortanfänge bestehend aus drei Buchstaben der gelernten Wörter.

Die erhaltenen fMRT-Daten wurden unter Anwendung einer multivariaten unabhängigen Komponentenanalyse (Independent Component Analysis, ICA) untersucht. Mithilfe des GIFT-Modells für Gruppenvergleiche wurden statistisch unabhängige räumliche Komponenten und die entsprechenden Zeitprofile für beide Probanden-Gruppen erstellt. Mittels one-sample t-Test wurde die Signifikanz der erhaltenen Komponenten für jede Probandengruppe ermittelt. Anschließend wurde eine Zwischengruppen-Analyse mittels two-sample – t-Test durchgeführt, um die Unterschiede zwischen beiden Gruppen darzustellen.

Dreizehn funktionell relevante Komponenten wurden gefunden. Drei Komponenten präsentierten signifikante Ko-Aktivierungen im Bereich der primären und sekundären visuellen Kortex. Aktivierte Anteile der Insula und des anterioren cingulären Kortex (Salienz-Netzwerk) wurden in einer Komponente gefunden. Sechs Komponenten präsentierten Aufmerksamkeitsnetzwerke, zwei in der linken, zwei in der rechten Hemisphäre, sowie frontal und parietal. Diese Netzwerke beinhalten Strukturen, die mit Aufmerksamkeitsprozessen assoziiert sind. Eine Komponente stellte Ko-Aktivierungen im Bereich des medialen präfrontalen Kortex (vorderes Default Mode

## 6 Zusammenfassung

Netzwerk) dar. Außerdem zeigten sich ko-aktive Areale in einer Komponente, die mit dem senso-motorischen Kortex assoziiert ist. Eine Komponente beinhaltete Ko-Aktivierungen in Bereichen, die den posterioren Default Mode Netzwerk (DMN) entsprechen.

Die Gruppen – Analyse ergab eine vermehrte Ko-Aktivierung in der LKS-Gruppe gegenüber der gesunden Kontrollgruppe im frontalen Aufmerksamkeitsnetzwerk, im vorderen DMN und im senso-motorischen Netzwerk gefunden. Eine verminderte Ko - Aktivierung in der LKS-Gruppe verglichen mit der Kontrollgruppe wurde in einem visuellen Netzwerk gefunden.

Mithilfe der hier angewandten modellfreien Gruppenanalyse fanden wir sowohl bei der LKS-Gruppe, als auch bei der Kontrollgruppe eine Vielzahl an ko-aktiven Netzwerken, die bereits als am Prozess des Abrufens von Gedächtnisinhalten beschrieben wurden (Heun, 2007; Hofer, 2007).

Gruppenunterschiede konnten gezeigt werden. Als Erweiterung der bisherigen Ergebnisse für Einprägeprozesse (Celone, 2006) konnten wir eine vermehrte Ko-Aktivierung in verschiedenen Netzwerken, insbesondere im vorderen DMN in der LKS – Gruppe finden. Unsere Ergebnisse unterstützen bisherige Annahmen, dass sich bei zunehmender Progredienz der Gedächtnisstörung die erhöhte Ko-Aktivierung zu einer verminderten Ko-Aktivierung verändert wie bei unseren Patienten für das visuelle Netzwerk bereits angedeutet (Rombouts, 2007).

## 7 Literaturverzeichnis

- Andreasen N.**, Sjögren M., Blennow K. (Oct 2003). CSF markers for Alzheimer's disease: total tau, phospho-tau and Abeta42. *World J Biol Psychiatry*, S. 4(4): 147-55.
- Ashford JW**, Shih WJ, Coupal J, Shetty R, Schneider A, Cool C, Aleem A, Kiefer VH, Mendiondo MS, Schmitt FA. (2000). Single SPECT measures of cerebral cortical perfusion reflect time-index estimation of dementia severity in Alzheimer's disease. *Nucl Med*, S. 41:57-64.
- Bassett SS.**, Yousem DM, Cristinzio C., Kusevic I, Yassa MA, Caffo BS, Zeger SL. (20. April 2006). Familial risk for Alzheimer's disease alters fMRI activation patterns. *Brain*, Volume 129, Issue 5, S. Pp. 1229 – 1239.
- Blennow K.**, de Leon MJ, Zetterberg H. (2006). Alzheimer's disease. *Lancet*, 368:387-403.
- Blessed G.**, Tomlinson BE., Roth M. (1968). The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *Psychiatry*, S. 114:797-811.
- Bookheimer SY**, Strojwas MH, Cohen MS, Saunders AM, Pericak-Vance MA, Mazziotta JC, Small GW. (17. August 2000). Patterns of Brain Activation in People at Risk for Alzheimer's Disease. *New English Journal of Medicine*, S. 343:450-456.
- Buckner RL.**, Snyder AZ., Shannon BJ., LaRossa G., Sachs R., Fotenos AF., Sheline YI., Klunk WE., Mathis CA., Morris JC., Mintun MA. (2005). Molecular, structural, and functional characterization of Alzheimer's disease: Evidence for a relationship between default activity, amyloid, and memory. *J Neuroscience*, S. 25(34): 7709–7717.
- Cabeza, R.** and Nyberg L. (2000). Imaging Cognition: An Empirical Review of PET Studies with Normal Subjects. *The Journal of Cognitive Neuroscience*, S. Vol 9, 1-26.
- Calhoun V.**, Adali T., Pearlson G., Pekar J. (2001). A Method for Making Group Inferences From Functional MRI Data Using Independent Component Analysis. *Human Brain Mapping*, 14.
- Calhoun V.**, Adali T., Pearlson G., Pekar J. (2001b). Group ICA of functional MRI Data: separability, stationarity, and inference. *Proc.Int.Conf.on ICA and BSS*, S. pp. 155-160.
- Calhoun, V.**, Adali T., Hansen L.K., Larsen J., Pekar J.J. (2003). ICA of functional MRI DATA: an overview. *In Proceedings of the International Workshop on Independent Component Analysis and Blind Signal Separation*, S. p. 281--288.
- Carlesimo GA.**, Oscar-Berman M. (1992). Memory deficits in Alzheimer's patients: a comprehensive review. *Neuropsychologia*, S. 119-169.
- Celone KA.**, Calhoun VD., Dickerson BC., Atri A., Chua EF., Miller SL., DePeau K., Rentz DM., Selkoe DJ., Blacker D., Albert MS., Sperling RA. (2006). Alterations in memory networks in mild cognitive

## Literaturverzeichnis

- impairment and Alzheimer's disease: An independent component analysis. *J Neuroscience*, S. 26:10222–10231.
- Chételat G.**, Desgranges B., de la Sayette V., Viader F., Eustache F., Baron JC. (2003). Mild cognitive impairment: can FDG-PET predict who is to rapidly convert to Alzheimer's disease? *Neurology*, S. 60: 1374-77.
- Correa, N.**, Adali, T., Li, Y., and Calhoun, V. D. (2005). In Proceedings of the IEEE Conference on Acoustics, Speech, Signal Processing., (S. pp. 401–404). Philadelphia, PA.
- Critchley M.** (1953). The parietal lobes. *New York, NY: Hafner*.
- Crum RM.**, Anthony JC., Bassett SS., Folstein MF. (1993). Crum Population-based norms for the Mini-Mental State Examination by age and educational level. *JAMA*, S. 269:2386-91.
- Damoiseaux JS.**, Rombouts SA., Barkhof F., Scheltens P., Stam CJ., Smith SM., Beckmann CF. (2006). Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proc Natl Acad Sci USA*, S. 103(37): 13848–13853.
- Dannhauser TM.**, Walker Z., Stevens T., Lee L., Seal M., Shergill SS. (2005). The functional anatomy of divided attention in amnesic mild cognitive impairment. *Brain 128(Part 6)*, S. 1418–1427.
- Daselaar SM.**, Veltman DJ., Witter MP. (2004). Common Pathway in the Medial Temporal Lobe for Storage and Recovery of Words as Revealed by Event-Related Functional MRI. *HIPPOCAMPUS*, S. 14:163–169.
- Day GS.**, Farb NA., Tang-Wai DF., Masellis M., Black SE., Freedman M., Pollock BG., Chow TW. (October 2013). Saliency network resting-state activity: prediction of frontotemporal dementia progression. *JAMA Neurol.*, S. 70(10):1249-53.
- Dickerson BC.**, Salat DH., Bates JF., Atiya M., Killiany RJ., Greve DN., Dale AM., Stern CE., Blacker D., Albert MS., Sperling RA. (2004). Medial temporal lobe function and structure in mild cognitive impairment. *Annual Neurol*, S. 56(1): 27–35.
- Dickerson BC.**, Salat DH., Greve DN., Chua EF., Rand-Giovannetti E., Rentz DM., Bertram L., Mullin K., Tanzi RE., Blacker D., Albert MS., Sperling RA. (2005). Increased hippocampal activation in mild cognitive impairment compared to normal aging and AD. *Neurology*, S. 65: 404--411.
- Dickerson BC.**, Sperling RA. (2005). Neuroimaging biomarkers for clinical trials of disease-modifying therapies in Alzheimer's disease. *NeuroRx*, S. 2:348-60.
- Dierckx E.**, Engelborghs S., De Raedt R., De Deyn PP., Ponjaert-Kristoffersen I. (2007). Mild Cognitive Impairment: What's in a Name? *Gerontology*, S. 53:28-35.
- Doody RS.** (2003). Current treatments for Alzheimer's disease: cholinesterase inhibitors. *Clin Psychiatry*, S. 64:11-17.

## Literaturverzeichnis

- Dufouil C.**, Clayton D., Brayne C., Chi LY., Dening TR., Paykel ES., O'Connor DW., Ahmed A., McGee MA., Huppert FA. (2000). Population norms for the MMSE in the very old: estimates based on longitudinal data. Mini-Mental State Examination. *Neurology*, S. 55:1609-13.
- Egolf E.**, Rachakonda S., Calhoun VD. (2007). Group ICA fMRI Toolbox (GIFT): New Signal Processing Techniques Applied to Brain Imaging. Hartford, CT: Olin Neuropsychiatry Research Center, Institute of Living.
- Ferri CP.**, Prince M., Brayne C., Brodaty H., Fratiglioni L., Ganguli M., Hall K., Hasegawa K., Hendrie H., Huang Y., Jorm A., Mathers C., Menezes PR., Rimmer E., Sczufca M. (2005). Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*, 366:2112-17.
- Fischer P.**, Jungwirth S., Zehetmayer S., Weissgram S., Hoenigschnabl S., Gelpi E., Krampla W., Tragl KH. (2007). Conversion from subtypes of mild cognitive impairment to Alzheimer dementia. *Neurology*, S. 68: 288-291.
- Fleischman DA.**, Gabrieli J. (1999). Long-term memory in Alzheimer's disease. *Curr Opin Neurobiol*, S. 9:240-4.
- Folstein MF.**, Folstein SE., McHugh PR. (1975). Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, S. 12:189-198.
- Fox MD.**, Raichle ME. (September 2007). Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat Rev Neuroscience*, S. 8(9):700-11.
- Garrity AG.**, Pearlson GD., McKiernan K., Lloyd D., Kiehl KA., Calhoun VD. (2007). Aberrant "Default Mode" Functional Connectivity in Schizophrenia. *American Journal Psychiatry*, S. 164:450–457.
- Gauthier S.**, Reisberg B., Zaudig M., Petersen RC., Ritchie K., Broich K., Belleville S., Brodaty H., Bennett D., Chertkow H., Cummings JL., de Leon M., Feldman H., Ganguli M., Hampel H., Scheltens P., Tierney MC., Whitehouse P., Winblad B. (2006). Mild cognitive impairment. *Lancet*, S. 367: 1262-70.
- Gold G.**, Giannakopoulos P., Herrmann FR., Bouras C., Kövari E. (18. September 2007). Identification of Alzheimer and vascular lesion thresholds for mixed dementia. *Brain, Volume 130, Issue 11*, S. Pp. 2830 – 2836.
- Graf P.**, Schacter DL. (1985). Implicit and explicit memory for new associations in normal and amnesic subjects. *J. Exp. Psychol. Learn. Mem. Cogn.*, S. 11:501.18.
- Grossman M.**, Koenig P., DeVita C., Glosser G., Moore P., Gee J., Detre J., Alsop D. (2003). Neural basis for verb processing in Alzheimer's disease: An fMRI study. *Neuropsychology* 17(4), S. 658–674.
- Heckers S.**, Weiss AP., Alpert NM., Schacter DL. (12(9) 2002). Hippocampal and brain stem activation during word retrieval after repeated and semantic encoding. *Cereb Cortex*, S. 900-7.



## Literaturverzeichnis

- Heun R.**, Freymann K., Erb M., Leube DT., Jessen F., Kircher TT., Grodd W. (28. August 2007). Mild cognitive impairment (MCI) and actual retrieval performance affect cerebral activation in the elderly. *Neurobiology of Aging*, S. 404–413.
- Hofer A.**, Siedentopf CM., Ischebeck A., Rettenbacher MA., Widschwendter CG., Verius M., Golaszewski SM., Koppelstaetter F., Felber S., Wolfgang Fleischhacker W. (2007). The neural regions sustaining episodic encoding and recognition of objects. *Brain and Cognition*, S. 63: 159–166.
- Huettel, S. A.** (2004). *Functional Magnetic Resonance Imaging*. Sunderland, Massachusetts, USA: Sinauer Associates, Inc.
- Iqbal K.**, Alonso Adel C., Chen S., Chohan MO., El-Akkad E., Gong CX., Khatoon S., Li B., Liu F., Rahman A., Tanimukai H., Grundke-Iqbal I. (2005). Tau pathology in Alzheimer disease and other tauopathies. *Biochim Biophys Acta*, S. 1739:198-210.
- Jack CR Jr.**, Petersen RC., Xu YC., O'Brien PC., Smith GE., Ivnik RJ., Boeve BF., Waring SC., Tangalos EG., Kokmen E. (1999). Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology*, S. 52: 1397-403.
- Jalbert JJ.**, Daiello LA., Lapane KL. (16. July 2008). Dementia of the Alzheimer Type. *Epidemiologic Reviews Advance Access*.
- Kesavadas C.**, Thomas B. (August 2008). Clinical applications of functional MRI in epilepsy. *Indian J Radiol Imaging*, S. 18(3): 210–217.
- Li YO.**, Adali T., Calhoun VD. (2007). Estimating the number of independent components for functional magnetic resonance imaging data. *Human Brain Mapping*, S. 28:1251–1266.
- Maler JM.**, Kornhuber J. (10 2009). Alzheimer-Demenz, Frühdiagnostik und krankheitsmodifizierende Therapien. *NeuroTransmitter*.
- Manjaly ZM.**, Marshall JC., Stephan KE., Gurd JM., Zilles K., Fink GR. (2003). In search of the hidden: an fMRI study with implications for the study of patients with autism and with acquired brain injury. *Neuroimage*, S. 19:674–683.
- Mayer, J.** (2014). <http://www2.ims.uni-stuttgart.de/sgtutorial/neurorad.html>. (Universität Stuttgart)
- McKeown MJ.**, Makeig S., Brown GG., Jung TP., Kindermann SS., Bell AJ., Sejnowski TJ. (1998). Analysis of fMRI Data by Blind Separation Into Independent Spatial Components. *Human Brain Mapping*(6), 160–188.
- McKhann G.**, Drachman D., Folstein M., Katzman R., Price D., Stadlan EM. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of department of health and human services task force on Alzheimer's disease. *Neurology*, S. 34: 939–44.
- Morris JC.** (1993). The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology*, S. 43: 2412-4.

## Literaturverzeichnis

- Morris JC., Heyman A., Mohs RC., Hughes JP., van Belle G., Fillenbaum G., Mellits ED., Clark C. (1989).** The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*, S. 39:1159-1165.
- Nasreddine ZS., Phillips NA., Bédirian V., Charbonneau S., Whitehead V., Collin I., Cummings JL., Chertkow H. (2005).** The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*, S. 53:695-9.
- Nikos KL., Wandell BA. (2004).** Interpreting the BOLD signal. *Annu. Rev. Physiol.*, S. 66:735–69.
- O'Bryant SE., Waring SC., Cullum CM., Hall J., Lacritz L., Massman PJ., Lupo PJ., Reisch JS., Doody R. (August 2008).** Staging Dementia Using Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes Scores. *Arch Neurol*, S. 65(8): 1091-1095.
- Ogawa S., Lee TM., Kay AR., Tank DW. (1990b).** Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, S. 87: 9868–9872.
- Petersen RC. (2004).** Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, S. 256: 183-194.
- Petersen RC., Doody R., Kurz A., Mohs RC., Morris JC., Rabins PV., Ritchie K., Rossor M., Thal L., Winblad B. (2001).** Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch. Neurology*(12), 1985-92.
- Petersen RC., Smith GE., Waring SC., Ivnik RJ., Tangalos EG., Kokmen E. (1999).** Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*, S. 56:303-308.
- Peterson RC. (August 2003).** Mild cognitive impairment clinical trials. *Nature Reviews Drug Discovery* 2, S. 646-653.
- Poeppel TD., Krause BJ. (2008).** Functional imaging of memory processes in humans: Positron emission tomography and functional magnetic resonance imaging. *Methods* 44, S. 315–328.
- Poustchi-Amin M., Mirowitz SA., Brown JJ., McKinstry RC., Li T. (2001).** Principles and Applications of Echo-planar Imaging: A Review for the General Radiologist. *RadioGraphics*, S. 21:767–779.
- Reisberg B., Ferris SH., de Leon MJ., Crook T. (1982).** The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry*, S. 139: 1136-9.
- Rombouts SA., Damoiseaux JS., Goekoop R., Barkhof F., Scheltens P., Smith SM., Beckmann CF. (2007).** Model-Free Group Analysis Shows Altered BOLD FMRI Networks in Dementia. *Human Brain Mapping* 30, S. 256–266.
- Rombouts SA., Goekoop R., Stam CJ., Barkhof F., Scheltens P. (2005b).** Delayed rather than decreased BOLD response as a marker for early Alzheimer's disease. *Neuroimage*, S. 26(4): 1078–1085.
- Ros T., Théberge J., Frewen PA., Kluetsch R., Densmore M., Calhoun VD., Lanius RA. (15. Januar 2013).** Mind over chatter: Plastic up-regulation of the fMRI salience network directly after EEG neurofeedback. *Neuroimage*, S. 65:324-35.

## Literaturverzeichnis

- Schacter DL., Wagner AD.** (1999). Medial temporal lobe activations in fMRI and PET studies of episodic encoding and retrieval. [Review]. *Hippocampus*, S. 9: 7±24.
- Scheltens P., Korf ES.** (2000). Contribution of neuroimaging in the diagnosis of Alzheimer's disease and other dementias. *Curr Opin Neurol*, S. 13: 391-6.
- Scoville WB., Milner B.** (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, S. 11-21.
- Siedentopf CM.** (2010). *fMRI easy*.
- Smith AD.** (2002). Imaging the progression of Alzheimer pathology through the brain. *Proc Natl Acad Sci USA*, S. 99(7): 4135–4137.
- Smith SM., Fox PT., Miller KL., Glahn DC., Fox PM., Mackay CE., Filippini N., Watkins KE., Toro R., Laird AR., Beckmann CF.** (4. August 2009). Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. *PNAS*, S. vol. 106 no. 31 13040-13045.
- Sorg C., Riedl V., Mühlau M., Calhoun VD., Eichele T., Läer L., Drzezga A., Förstl H., Kurz A., Zimmer C., Wohlschläger AM.** (20. November 2007). Selective changes of resting-state networks in individuals at risk for Alzheimer's disease. *PNAS vol. 104, no. 47*, S. 18760–1876.
- Squire LR., Ojemann JG., Miezin FM., Petersen SE., Videen TO., Raichle ME.** (1992). Activation of the hippocampus in normal humans: a functional anatomical study of memory. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, S. 89: 1837.41.
- Stone JV.** (February 2002). Independent component analysis: an introduction. *TRENDS in Cognitive Sciences*, S. Vol.6 No.2.
- Suzuki WA., Amaral DG.** (1994). Perirhinal and parahippocampal cortices of the macaque monkey: cortical afferents. *J. Comp. Neurol.*, S. 350:497.533.
- Tombaugh TN., McIntyre NJ.** (1992). The mini-mental state examination: a comprehensive review. *Am Geriatr Soc*, S. 40:922-35.
- Tulving E.** (1983). *Elements of Episodic Memory*. Oxford University Press.
- Tulving E., Kapur S., Craik Fl., Moscovitch M., Houle S.** (1994). Hemispheric encoding/retrieval asymmetry in episodic memory: Positron emission tomography findings. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91.
- Tulving E., Rosenbaum RS.** (2006). What do explanations of the distinctiveness effect need to explain? In R. R. Hunt, & J. B. Worthen (Eds.), *Distinctiveness and Memory*. NY: Oxford University Press, S. 407-423.
- Wagner AD., Shannon BJ., Kahn I., Buckner RL.** (9 2005). Parietal lobe contributions to episodic memory retrieval. *Trends in cognitive sciences*, S. S. 445-53.
- Winblad B., Palmer K., Kivipelto M., Jelic V., Fratiglioni L., Wahlund LO., Nordberg A., Bäckman L., Albert M., Blennow K., de Leon M., DeCarli C., Erkinjuntti T., Giacobini E., Graff C., Hardy J., Jack C.,**

## Literaturverzeichnis

Jorm A., Ritchie K., van Duijn C. (2004). Mild cognitive impairment - beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Journal of Internal Medicine*, 140-146.

