

Neurofunktionelle, neurostrukturelle und  
neuropsychologische Korrelate gesunden und  
pathologischen Alterns:  
der Einfluss des genetischen Risikofaktors  
ApoE epsilon4

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Philosophischen Fakultät II (Psychologie, Pädagogik und Sportwissenschaft)  
der Universität Regensburg

vorgelegt von

Gabriele Frank

aus Ingolstadt



Regensburg 2008

**Per aspera ad astra.**

(Lucius Annaeus Seneca, † 65 n. Chr.)

Obergutachter:	Prof. Dr. phil. Karl-Heinz Bäuml (Universität Regensburg)
Erstgutachter:	Prof. Dr. rer. nat. Mark W. Greenlee (Universität Regensburg)
Zweitgutachter:	Prof. Dr. rer. nat. Kristina Hennig-Fast (Ludwig-Maximilians-Universität München)

# Inhaltsverzeichnis

<b>Danksagung.....</b>	<b>10</b>
<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>11</b>
<b>Abkürzungen .....</b>	<b>14</b>
<b>Abbildungen.....</b>	<b>15</b>
<b>Tabellen .....</b>	<b>20</b>
<b>1 Theoretischer Hintergrund.....</b>	<b>21</b>
<b>1.1 Gesundes und pathologisches Altern .....</b>	<b>21</b>
<b>1.1.1 Gesundes Altern .....</b>	<b>22</b>
1.1.1.1 Allgemeines .....	22
1.1.1.2 Neuropsychologische Befunde .....	23
a) Visuoräumliche Fähigkeiten .....	25
b) Gedächtnis .....	26
c) Aufmerksamkeitsleistungen und Arbeitsgedächtnis.....	26
d) Exekutive Funktionen .....	27
e) Mögliche Ursachen der altersassoziierten Abnahme kognitiver Leistungen.....	28
1.1.1.3 Neurostrukturelle Befunde.....	29
1.1.1.4 Neurofunktionelle Befunde.....	31
<b>1.1.2 „amnesic Mild Cognitive Impairment“ (aMCI) .....</b>	<b>33</b>
1.1.2.1 Allgemeines .....	33
1.1.2.2 Neuropsychologische Befunde .....	38
a) Visuoräumliche Fähigkeiten .....	38
b) Gedächtnis .....	38
c) Aufmerksamkeitsleistungen und Arbeitsgedächtnis.....	40
d) Exekutive Funktionen .....	40
1.1.2.3 Neurostrukturelle und neuropathologische Befunde .....	40
1.1.2.4 Neurofunktionelle Befunde.....	43

<b>1.2 Neurogenetik: der genetische Risikofaktor ApoE epsilon4 .....</b>	<b>47</b>
1.2.1 Charakterisierung und Funktion im menschlichen Organismus.....	47
1.2.2 ApoE und die Pathogenese von Morbus Alzheimer .....	48
1.2.3 Neuropsychologische Befunde .....	50
1.2.3.1 Gesunde Personen.....	50
1.2.3.2 aMCI-Patienten .....	52
1.2.4 Neurostrukturelle Befunde .....	52
1.2.4.1 Gesunde Personen.....	52
1.2.4.2 aMCI-Patienten .....	53
1.2.5 Neurofunktionelle Befunde .....	54
1.2.5.1 Gesunde Personen.....	54
1.2.5.2 aMCI-Patienten .....	56
<b>1.3 Gesichterwahrnehmung und -erkennung .....</b>	<b>57</b>
1.3.1 Allgemeines .....	57
1.3.1.1 Visuoperzeption .....	57
1.3.1.2 Semantisches Gedächtnis.....	59
1.3.2 Neurostrukturelle und -funktionelle Korrelate .....	60
1.3.2.1 Gesichtsverarbeitung .....	60
1.3.2.2 Semantisches Gedächtnis.....	63
1.3.3 Veränderungen bei gesundem und pathologischem Altern.....	64
1.3.3.1 Neuropsychologische Befunde .....	64
1.3.3.2 Neurofunktionelle Befunde.....	65
<b>1.4 Fragestellung und Hypothesen .....</b>	<b>67</b>
 <b>2 Methoden.....</b>	 <b>72</b>
2.1 Stichprobenbeschreibung.....	72
2.1.1 Rekrutierung und Auswahl der Probanden.....	72
2.1.2 Gruppencharakteristika .....	76
2.1.2.1 Demographische und neuropsychologische Charakteristika .....	76
2.1.2.2 Testleistungen in der neuropsychologischen Testbatterie CERAD-NP .....	80
<b>2.2 Untersuchungsverfahren.....</b>	<b>83</b>
2.2.1 Fragebögen .....	85
2.2.1.1 Händigkeitsfragebogen .....	85

2.2.1.2 Depressionsfragebogen .....	85
2.2.1.3 Psychiatrischer Fragebogen .....	86
<b>2.2.2 Neuropsychologische Verfahren.....</b>	<b>86</b>
2.2.2.1 Schätzung der prämorbid verbalen Intelligenz .....	86
2.2.2.2 Die neuropsychologische Testbatterie CERAD-NP .....	87
2.2.2.3 Visuooperzeption .....	89
2.2.2.4 Verbale und nonverbale Gedächtnisaufgaben .....	90
2.2.2.5 Aufmerksamkeitsleistungen und Arbeitsgedächtnis.....	92
<b>2.2.3 „famous faces“-Paradigma .....</b>	<b>93</b>
2.2.3.1 Erstellung und Material .....	93
2.2.3.2 Versuchsbedingungen.....	95
a) Gesichtererkennung .....	96
b) Geschlechtsklassifikation.....	98
c) Kontrollbedingung .....	99
2.2.3.3 Verhaltensexperiment im Anschluss an die fMRT-Untersuchung .....	100
<b>2.2.4 Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) .....</b>	<b>101</b>
2.2.4.1 fMRT – theoretischer Hintergrund .....	101
2.2.4.2 Stimuli und technische Ausstattung.....	103
<b>2.2.5 Voxelbasierte Morphometrie (VBM) .....</b>	<b>103</b>
<b>2.3 Untersuchungsablauf und experimentelles Design.....</b>	<b>104</b>
<b>2.3.1 Untersuchungsablauf.....</b>	<b>104</b>
2.3.1.1 Telefonisches Interview .....	104
2.3.1.2 Neuropsychologische Untersuchung und ApoE-Genotypisierung .....	104
2.3.1.3 fMRT-Untersuchung.....	106
2.3.1.4 Befundbesprechung .....	108
<b>2.3.2 Experimentelles Design .....</b>	<b>109</b>
<b>2.4 Datenanalyse.....</b>	<b>111</b>
<b>2.4.1 Analyse der Verhaltensdaten.....</b>	<b>111</b>
<b>2.4.2 Analyse der fMRT-Daten.....</b>	<b>113</b>
2.4.2.1 Zeitliche und räumliche Vorverarbeitung („Pre-processing“). ....	113
a) Schicht-Zeitpunkt-Korrektur („slice timing“) .....	113
b) Bewegungskorrektur („realignment“) und Entzerrung („warping“) .....	114
c) Koregistrierung .....	114
d) Normalisierung .....	114

e)	Glättung .....	114
f)	Segmentierung .....	115
2.4.2.2	Interferenzstatistische Analyse .....	115
a)	Spezifizierung der Design Matrix .....	116
b)	Schätzung des Modells .....	119
c)	Ergebnisse .....	119
2.4.2.3	Analysen mit MarsBaR .....	122
<b>2.4.3</b>	<b>Analysen mittels VBM .....</b>	<b>122</b>
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>124</b>
<b>3.1</b>	<b>Ergebnisse der neuropsychologischen Testbatterie .....</b>	<b>124</b>
<b>3.1.1</b>	<b>Überblick .....</b>	<b>124</b>
<b>3.1.2</b>	<b>Visuoperzeption .....</b>	<b>126</b>
<b>3.1.3</b>	<b>Verbale und nonverbale Gedächtnisaufgaben .....</b>	<b>127</b>
<b>3.1.4</b>	<b>Aufmerksamkeitsleistungen und Arbeitsgedächtnis .....</b>	<b>128</b>
<b>3.2</b>	<b>Ergebnisse des „famous faces“-Paradigmas: Verhaltensdaten .....</b>	<b>130</b>
<b>3.2.1</b>	<b>Verhaltensdaten während der fMRT-Untersuchung .....</b>	<b>130</b>
3.2.1.1	„Within groups“-Vergleiche .....	130
3.2.1.2	„Between groups“-Vergleiche .....	134
<b>3.2.2</b>	<b>Verhaltensexperiment im Anschluss an die fMRT-Untersuchung .....</b>	<b>139</b>
<b>3.3</b>	<b>Ergebnisse des „famous faces“-Paradigmas: fMRT-Daten .....</b>	<b>142</b>
<b>3.3.1</b>	<b>„Within group“-Analysen .....</b>	<b>143</b>
3.3.1.1	„First-Order“-Kontraste .....	143
a)	Tabellarische Übersicht .....	143
b)	„GE_berühmt“ > „KB_Stimuli“ .....	146
c)	„GE_nichtberühmt“ > „KB_Stimuli“ .....	147
d)	„GK_berühmt“ > „KB_Stimuli“ .....	148
3.3.1.2	„Second-Order“-Kontraste .....	150
a)	Tabellarische Übersicht .....	150
b)	„GE_berühmt“ > „GE_nichtberühmt“ .....	153
c)	„GE_berühmt“ > „GK_berühmt“ .....	155
d)	„GK_berühmt“ > „GK_nichtberühmt“ .....	156

3.3.1.3 Zeitlicher Verlauf des BOLD-Signals .....	157
a) Gyrus parahippocampalis .....	158
b) Hippocampus .....	159
c) Posteriorer cingulärer Kortex.....	159
d) Gyrus fusiformis .....	159
e) Zusammenfassung .....	160
<b>3.3.2 „Between groups“-Analysen .....</b>	<b>166</b>
3.3.2.1 Ergebnisse der strukturellen ROI-Analysen mit MarsBaR.....	166
3.3.2.2 „First-Order“-Kontraste .....	168
a) Tabellarische Übersicht .....	168
b) „GE_berühmt“ > „KB_Stimuli“ .....	170
c) „GK_berühmt“ > „KB_Stimuli“ .....	174
3.3.2.3 „Second-Order“-Kontraste.....	175
a) Tabellarische Übersicht .....	175
b) „GE_berühmt“ > „GK_berühmt“ .....	177
3.3.2.4 Zeitlicher Verlauf des BOLD-Signals .....	181
a) Gyrus parahippocampalis .....	181
b) Hippocampus .....	181
c) Posteriorer cingulärer Kortex.....	181
d) Gyrus fusiformis .....	182
<b>3.4 Ergebnisse der VBM.....</b>	<b>185</b>
3.4.1 Tabellarische Übersicht.....	185
3.4.2 „co_jung > co_alt“ .....	186
3.4.3 „co_alt > aMCI“ .....	187
3.4.4 Zusammenfassung .....	188
 <b>4 Diskussion .....</b>	 <b>189</b>
<b>4.1 Hypothesengeleitete Diskussion der neuropsychologischen</b>	
<b>Daten .....</b>	<b>190</b>
<b>4.1.1 Verfahren zur Stichprobenbeschreibung .....</b>	<b>190</b>
<b>4.1.2 Neuropsychologische Testbatterie.....</b>	<b>191</b>
4.1.2.1 Visuoperzeption .....	191
4.1.2.2 Verbale und nonverbale Gedächtnisaufgaben .....	192
4.1.2.3 Aufmerksamkeitsleistungen und Arbeitsgedächtnis.....	194

<b>4.2</b>	<b>Hypothesengeleitete Diskussion der Verhaltensdaten des „famous faces“-Paradigmas.....</b>	<b>197</b>
4.2.1	Während der fMRT-Untersuchung .....	197
4.2.2	Im Anschluss an die fMRT-Untersuchung .....	200
<b>4.3</b>	<b>Hypothesengeleitete Diskussion der fMRT-Daten.....</b>	<b>202</b>
4.3.1	„Within group“-Daten.....	202
4.3.1.1	Kortikale Aktivierung während der Gesichtererkennungs-Bedingung .....	202
4.3.1.2	Kortikale Aktivierung während der Geschlechtsklassifikations-Bedingung....	208
4.3.1.3	Zeitlicher Verlauf des BOLD-Signals .....	210
4.3.1.4	Zur Rolle der MTL-Areale beim episodischen und semantischen Gedächtnis .....	212
4.3.2	„Between groups“-Daten.....	214
4.3.2.1	Aktivierungsunterschiede während der Gesichtererkennungs-Bedingung .....	214
a)	Effekt gesunden Alterns.....	214
b)	Effekt pathologischen Alterns .....	217
c)	Effekt des ApoE-Genotyps .....	219
4.3.2.2	Aktivierungsunterschiede während der Geschlechtsklassifikations-Bedingung .....	220
4.3.2.3	Zeitlicher Verlauf des BOLD-Signals .....	220
<b>4.4</b>	<b>Hypothesengeleitete Diskussion der VBM-Daten.....</b>	<b>222</b>
4.4.1	Effekt gesunden Alterns .....	222
4.4.2	Effekt pathologischen Alterns.....	223
4.4.3	Effekt des ApoE-Genotyps.....	223
<b>4.5</b>	<b>Zusammenfassende Bewertung und Ausblick .....</b>	<b>225</b>
4.5.1	Methodische Aspekte und potentielle konfundierende Variablen .....	225
4.5.2	Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse .....	229
4.5.3	Ausblick .....	234
	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>237</b>
	<b>Anhang .....</b>	<b>258</b>
	Anhang A: Genehmigungen der Ethikkommission.....	258
	Anhang B: Probandenrekrutierung mittels Zeitungsannoncen .....	260

<b>Anhang C: Probandenrekrutierung mittels Handzettel .....</b>	<b>262</b>
<b>Anhang D: Anamnesebogen für das telefonische Interview .....</b>	<b>263</b>
<b>Anhang E: Exemplarisches CERAD-NP-Testprofil einer gesunden, kognitiv unbeeinträchtigten Kontrollperson; Exemplarisches CERAD-NP- Testprofil einer Patientin mit „amnesic MCI“ .....</b>	<b>264</b>
<b>Anhang F: Aufklärungsbogen für die neuropsychologische Diagnostik .....</b>	<b>266</b>
<b>Anhang G: Aufklärungsbogen für die ApoE-Genotypisierung.....</b>	<b>268</b>
<b>Anhang H: Einverständniserklärung für die neuropsychologische Diagnostik ..</b>	<b>271</b>
<b>Anhang I: Einverständniserklärung für die ApoE-Genotypisierung.....</b>	<b>272</b>
<b>Anhang J: Aufklärungsbogen für die fMRT-Untersuchung .....</b>	<b>274</b>
<b>Anhang K: Einverständniserklärung für die fMRT-Untersuchung .....</b>	<b>277</b>
<b>Anhang L: Liste der berühmten Personen.....</b>	<b>278</b>
<b>Anhang M: Tabelle 1, Tabelle 2, Tabelle 3 .....</b>	<b>279</b>
<b>Anhang N: „glass-brain“-Darstellung der beim Kontrast „GE_berühmt“ &gt; „KB_Stimuli“ signifikant aktivierten Voxel innerhalb der Gruppen der jungen, gesunden Probanden („co_jung“), der älteren, gesunden Probanden („co_alt“) sowie der aMCI-Patienten („aMCI“) .....</b>	<b>283</b>

## Danksagung

Ich möchte mich bei allen Personen bedanken, die zum Gelingen des vorliegenden Dissertationsprojektes beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Mark W. Greenlee für die Betreuung dieser Arbeit. Ich danke ihm für seinen Rat, seine Unterstützung und das Vertrauen, das er in mich gesetzt hat.

Weiterhin bedanke ich mich ganz herzlich bei Frau Prof. Dr. Kristina Hennig-Fast, von der die Idee für das vorliegende Projekt stammt und die mir wertvolle fachliche Anregungen sowie methodische Ratschläge gegeben hat.

Ich bedanke mich auch vielmals bei Herrn Privatdozent Dr. Hans-H. Klünemann und dem Team der Gedächtnisambulanz der Psychiatrischen Universitätsklinik Regensburg. Ohne ihre tatkräftige Mithilfe bei der Rekrutierung und Untersuchung der Patienten wäre die vorliegende Studie nicht möglich gewesen.

Für die fachkundige Beratung in methodischen Fragestellungen danke ich Herrn Dr. Roland M. Rutschmann und Herrn Dr. Gregor Volberg. Ich habe von ihnen viel gelernt.

Für die große Unterstützung bei der Datenerhebung möchte ich mich bei Frau Dr. Tina Plank sowie meiner Diplomandin Stefanie Feuerer und der medizinischen Doktorandin Andrea Rauch bedanken.

Außerdem danke ich allen studentischen Versuchspersonen sowie den Patienten und gesunden Kontrollpersonen für ihre Geduld und Bereitschaft, an meiner Studie teilzunehmen.

Mein Dank gilt auch der Bayerischen Eliteförderung (Universität Bayern e.V.), die die experimentelle Durchführung der Studie durch ein Doktorandenstipendium finanziell ermöglicht hat.

Nicht zuletzt möchte ich meinen Eltern danken sowie meinem Freund Stephan und allen weiteren Personen, die mich in der Phase der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben und für mich da waren.

## Zusammenfassung

Die vorliegende Untersuchung beschäftigte sich mit den neuropsychologischen, neurofunktionellen und neurostrukturellen Korrelaten gesunder sowie pathologischer Alterungsprozesse. Ein wichtiger Fokus lag zudem auf dem Einfluss des genetischen Risikofaktors ApoE epsilon4 auf die genannten Parameter, da dieser das Erkrankungsrisiko bezüglich Morbus Alzheimer bei heterozygoten und insbesondere bei homozygoten Genträgern deutlich erhöht.

An der Studie nahmen 13 junge, gesunde Probanden, 32 ältere, gesunde Probanden sowie 30 Patienten mit „amnesic Mild Cognitive Impairment“ (aMCI) teil. Um den Einfluss des ApoE-Genotyps bei Gesunden und aMCI-Patienten zu erfassen, wurden die beiden zuletzt genannten Gruppen nochmals in jeweils zwei Subgruppen von Probanden mit und ohne dem Genotyp ApoE epsilon4 unterteilt. Alle Studienteilnehmer wurden einer ausführlichen neuropsychologischen Untersuchung unterzogen, bei der Tests zu visuoperzeptiven Fähigkeiten, zu episodischen Gedächtnisfunktionen sowie zu Aufmerksamkeits- und Arbeitsgedächtnisleistungen zum Einsatz kamen. Zudem wurde im Rahmen einer fMRT-Untersuchung eine experimentelle Version des *Famous Faces Tests* von Hennig-Fast, Fujiwara und Markowitsch (2008) durchgeführt, da mehrere neuropsychologische Studien (z.B. Estevez-Gonzalez et al., 2004 b; Thompson et al., 2002; Vogel et al., 2005) darauf hindeuten, dass bei aMCI-Patienten neben episodischen auch semantische Gedächtnisleistungen, welche insbesondere das Erkennen und Benennen berühmter Personen betreffen, deutlich beeinträchtigt sind. Bei diesem experimentellen „famous faces“-Paradigma war eine explizite Beurteilung der Berühmtheit der präsentierten berühmten und nicht berühmten Personen sowie ein nur auf mentaler Ebene ablaufender Namensabruf von als berühmt beurteilten Personen erforderlich. Mittels Voxelbasierter Morphometrie (VBM) wurden zudem mögliche neurostrukturelle Unterschiede zwischen den experimentellen Gruppen untersucht.

Die Analyse der **neuropsychologischen Daten** erbrachte die folgenden Ergebnisse: gesundes Altern führte zu signifikanten Beeinträchtigungen im Bereich Visuoperzeption sowie zu leichten Einbußen im Bereich des episodischen Gedächtnisses, welche vor allem die Enkodierung von Gedächtnisinhalten betrafen. Im Hinblick auf Aufmerksamkeitsfunktionen waren die älteren, gesunden Probanden gegenüber den jungen Kontrollprobanden insbesondere bei höheren Aufmerksamkeitsprozessen wie beispielsweise der kognitiven

Flexibilität beeinträchtigt. Pathologische Alterungsprozesse im Sinne einer aMCI manifestierten sich hingegen am stärksten im Bereich des episodischen und semantischen Gedächtnisses sowie ebenfalls bei höheren Aufmerksamkeitsfunktionen. Hingegen waren keine signifikanten Effekte auf visuoperzeptive Fähigkeiten nachweisbar. Der ApoE-Genotyp zeigte zumindest im Rahmen der vorliegenden Studie keinen differentiellen Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit. Auf **neurofunktioneller Ebene** manifestierte sich der Einfluss gesunder und pathologischer Alterungsprozesse sowie des genetischen Risikofaktors ApoE epsilon4 folgendermaßen: die älteren, gesunden Probanden zeigten trotz vergleichbarer Verhaltensdaten im „famous faces“-Paradigma verglichen mit den jungen, gesunden Probanden eine tendenziell niedrigere Aktivierung im linken Gyrus parahippocampalis sowie eine Hyperaktivierung im Bereich des posterioren cingulären Kortex, des Precuneus sowie des medialen Gyrus frontalis. Hingegen war das Vorliegen einer aMCI mit einer deutlichen Hypoaktivierung in alzheimerassoziierten Hirnarealen wie dem Gyrus parahippocampalis sowie dem posterioren cingulären Kortex assoziiert, welche die im Vergleich zu den älteren, gesunden Probanden signifikant beeinträchtigte Performanz der aMCI-Patienten im „famous faces“-Paradigma widerspiegelt. Der ApoE-Genotyp führte, trotz identischer Leistungen auf Verhaltensebene, sowohl innerhalb der Kontroll- als auch innerhalb der Patientengruppe bei epsilon4-Trägern ebenfalls zu einer Aktivierungsminderung im Bereich des Gyrus parahippocampalis und des posterioren cingulären Kortex. In der **VBM-Analyse** zeigte sich ein signifikanter Effekt gesunder Alterungsprozesse auf die Gehirnmorphologie, welcher sich am deutlichsten in einer präfrontalen Atrophie äußerte. Hingegen führten pathologische Alterungsprozesse lediglich zu einer Dichteminderung im superioren Parietallappen. Der ApoE-Genotyp hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Dichte der grauen Substanz.

In der vorliegenden Studie gelang es, die neuronalen Korrelate der bereits in mehreren neuropsychologischen Studien replizierten Defizite von aMCI-Patienten beim Erkennen und Benennen berühmter Personen zu identifizieren. Die Befunde der neuropsychologischen Diagnostik deuten darauf hin, dass diese Defizite vor allem durch Störungen beim Namensabruf und weniger durch Probleme bei der Identifikation oder durch perzeptuelle Beeinträchtigungen bedingt sind. Die gefundenen Ergebnisse legen nahe, dass Risikofaktoren wie der ApoE-Genotyp sowie das Vorliegen kognitiver Defizite im Rahmen einer aMCI die funktionelle Integrität insbesondere von alzheimerassoziierten Hirnregionen wie dem Gyrus parahippocampalis sowie dem posterioren cingulären Kortex deutlich beeinträchtigen und somit die Vulnerabilität der betroffenen Personen für die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz erhöhen. In diesem Zusammenhang erscheint es zudem besonders erwähnenswert,

dass bereits gesunde, kognitiv unauffällige Personen, bei denen der genetische Risikofaktor ApoE epsilon4 vorliegt, eine Hypoaktivierung in den genannten Hirnregionen aufweisen.

## Abkürzungen

aMCI	<i>amnesic Mild Cognitive Impairment</i>
ApoE	<i>Apolipoprotein E</i>
BA	<i>Brodmann Areal</i>
BOLD-Effekt	<i>„Blood Oxygenation Level Dependent“-Effekt</i>
fMRT	<i>funktionelle Magnetresonanztomografie</i>
HAROLD	<i>Hemispheric Asymmetry Reduction in Older Adults</i>
HRF	<i>Haemodynamic Response Function</i>
MCI	<i>Mild Cognitive Impairment</i>
MTL	<i>medialer Temporallappen</i>
PET	<i>Positronen-Emissions-Tomographie</i>
ROI	<i>Region Of Interest</i>
SD	<i>Standardabweichung</i>
SPM5	<i>Statistical Parametric Mapping, 2005</i>

# Abbildungen

<b>Abbildung 1.1:</b> Überblick über die verschiedenen MCI-Subtypen (entnommen aus Petersen, 2004, S. 190). .....	36
<b>Abbildung 1.2:</b> Schematische Darstellung der nichtlinearen Abnahme des episodischen Gedächtnisses während der präklinischen Phase der Alzheimer-Demenz (entnommen aus Wierenga & Bondi, 2007, S. 128) .....	45
<b>Abbildung 1.3:</b> Überblick über neuronale Funktionen, an denen ApoE beteiligt ist (entnommen aus Herz & Beffert, 2000, S. 56). .....	48
<b>Abbildung 1.4:</b> Überblick über die Hirnareale, die an der Verarbeitung und Erkennung menschlicher Gesichter beteiligt sind (entnommen aus Haxby, Hoffman & Gobbini, 2002, S. 64). .....	61
<b>Abbildung 2.1:</b> Zeitlicher Ablauf der experimentellen Bedingung „Gesichtererkennung“ .....	96
<b>Abbildung 2.2:</b> Zeitlicher Ablauf der experimentellen Bedingung „Geschlechtsklassifikation“ .....	98
<b>Abbildung 2.3:</b> Zeitlicher Ablauf der Kontrollbedingung. ....	99
<b>Abbildung 2.4:</b> 3-Tesla Kopf-Scanner.....	106
<b>Abbildung 2.5:</b> Spezifizierung der Trialabschnitte bei der experimentellen Bedingung „Gesichtererkennung“, für die zeitliche Vektoren definiert wurden. ....	116
<b>Abbildung 2.6:</b> Spezifizierung der Trialabschnitte bei der experimentellen Bedingung „Geschlechtsklassifikation“, für die zeitliche Vektoren definiert wurden. ....	117
<b>Abbildung 2.7:</b> Spezifizierung der Trialabschnitte bei der Kontrollbedingung, für die zeitliche Vektoren definiert wurden. ....	118
<b>Abbildung 3.1:</b> Prozentsätze korrekter Trials: Mittelwerte und Standardabweichungen der fünf experimentellen Gruppen bei den drei Versuchsbedingungen („Gesichtererkennung“, „Geschlechtsklassifikation“, Kontrollbedingung) des fMRT-Experiments (Abkürzungen: co_jung = junge, gesunde Probanden; co_alt_E3 = ältere, gesunde Probanden mit Genotyp ApoE epsilon3; co_alt_E4 = ältere, gesunde Probanden mit Genotyp ApoE epsilon4; aMCI_E3 = aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon3; aMCI_E4 = aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon4). ....	131
<b>Abbildung 3.2:</b> Mittelwerte und Standardabweichungen der Antwortlatenzen der fünf experimentellen Gruppen bei den drei Versuchsbedingungen („Gesichtererkennung“, „Geschlechtsklassifikation“, Kontrollbedingung) des fMRT-Experiments (Abkürzungen: co_jung = junge, gesunde Probanden; co_alt_E3 = ältere, gesunde Probanden mit Genotyp ApoE epsilon3; co_alt_E4 = ältere, gesunde Probanden mit Genotyp ApoE epsilon4; aMCI_E3 = aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon3; aMCI_E4 = aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon4). ....	133
<b>Abbildung 3.3:</b> Mittelwerte und Standardabweichungen der Prozentsätze korrekter Trials der fünf experimentellen Gruppen bei den drei Versuchsbedingungen („Gesichtererkennung“, „Geschlechtsklassifikation“, Kontrollbedingung) des fMRT-Experiments (Abkürzungen: co_jung = junge, gesunde Probanden; co_alt_E3 = ältere, gesunde Probanden mit Genotyp ApoE epsilon3; co_alt_E4 = ältere, gesunde Probanden mit Genotyp ApoE epsilon4; aMCI_E3 = aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon3; aMCI_E4 = aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon4). ....	136

**Abbildung 3.4:** Mittelwerte und Standardabweichungen der Antwortlatenzen der fünf experimentellen Gruppen bei den drei Versuchsbedingungen („Gesichtererkennung“, „Geschlechtsklassifikation“, Kontrollbedingung) des fMRT-Experiments (Abkürzungen: co\_jung = junge, gesunde Probanden; co\_alt\_E3 = ältere, gesunde Probanden mit Genotyp ApoE epsilon3; co\_alt\_E4 = ältere, gesunde Probanden mit Genotyp ApoE epsilon4; aMCI\_E3 = aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon3; aMCI\_E4 = aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon4). .....137

**Abbildung 3.5:** Mittelwerte und Standardabweichungen der Prozentsätze der Trials, bei denen die im Anschluss an das fMRT-Experiment gezeigten berühmten Personen korrekt benannt wurden (Abkürzungen: co\_jung = junge, gesunde Probanden; co\_alt\_E3 = ältere, gesunde Probanden mit Genotyp ApoE epsilon3; co\_alt\_E4 = ältere, gesunde Probanden mit Genotyp ApoE epsilon4; aMCI\_E3 = aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon3; aMCI\_E4 = aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon4). .....140

**Abbildung 3.6:** Sagittale, koronale und axiale Ansicht der mit standardisierten anatomischen Bildern überlagerten funktionellen Daten („First-Order“-Kontraste) innerhalb der Gruppe der jungen, gesunden Probanden („within group“). Die Farben kodieren die T-Werte. Linke Kortexareale sind links in den Bildern abgebildet. *links:* BA 47 (bilateral); *rechts:* BA 27 / 29 (bilateral) (beide während „GE\_berühmt“ > „KB\_Stimuli“). .....146

**Abbildung 3.7:** Allgemeine Informationen vgl. Abbildung 3.6. *links:* BA 28; *rechts:* BA 32 / 37 (bilateral) (beide während „GE\_berühmt“ > „KB\_Stimuli“). .....147

**Abbildung 3.8:** Allgemeine Informationen vgl. Abbildung 3.6. BA 18 (während „GE\_berühmt“ > „KB\_Stimuli“). .....147

**Abbildung 3.9:** Allgemeine Informationen vgl. Abbildung 3.6. *links:* BA 47; *rechts:* BA 37 (beide während „GE\_nichtberühmt“ > „KB\_Stimuli“). .....148

**Abbildung 3.10:** Allgemeine Informationen vgl. Abbildung 3.6. BA 19 (während „GE\_nichtberühmt“ > „KB\_Stimuli“). .....148

**Abbildung 3.11:** Allgemeine Informationen vgl. Abbildung 3.6. *links:* BA 47 / 11; *rechts:* BA 28 (bilateral) (beide während „GK\_berühmt“ > „KB\_Stimuli“). .....149

**Abbildung 3.12:** Allgemeine Informationen vgl. Abbildung 3.6. *links:* BA 28; *rechts:* BA 34 (beide während „GK\_berühmt“ > „KB\_Stimuli“). .....149

**Abbildung 3.13:** Allgemeine Informationen vgl. Abbildung 3.6. *links:* BA 37; *rechts:* BA 18 (beide während „GK\_berühmt“ > „KB\_Stimuli“). .....150

**Abbildung 3.14:** Sagittale, koronale und axiale Ansicht der mit standardisierten anatomischen Bildern überlagerten funktionellen Daten („Second-Order“-Kontraste) innerhalb der Gruppe der jungen, gesunden Probanden („within group“). Die Farben kodieren die T-Werte. Linke Kortexareale sind links in den Bildern abgebildet. *links:* BA 47 / 38; *rechts:* BA 9 / 6 (beide während „GE\_berühmt“ > „GE\_nichtberühmt“). .....153

**Abbildung 3.15:** Allgemeine Informationen vgl. Abbildung 3.14. *links:* BA 22; *rechts:* BA 37 (beide während „GE\_berühmt“ > „GE\_nichtberühmt“). .....154

- Abbildung 3.16:** Allgemeine Informationen vgl. Abbildung 3.14. *links:* BA 39; *rechts:* BA 23 (beide während „GE\_berühmt“ > „GE\_nichtberühmt“). .....154
- Abbildung 3.17:** Allgemeine Informationen vgl. Abbildung 3.14. *links:* BA 19 / 39; *rechts:* BA 24 / 32 (beide während „GE\_berühmt“ > „GE\_nichtberühmt“). .....154
- Abbildung 3.18:** Allgemeine Informationen vgl. Abbildung 3.14. *links:* BA 37 (bilateral); *rechts:* BA 19 / 31 (bilateral) (beide während „GE\_berühmt“ > „GK\_berühmt“). .....155
- Abbildung 3.19:** Allgemeine Informationen vgl. Abbildung 3.14. *links:* BA 23; *rechts:* BA 24 (beide während „GE\_berühmt“ > „GK\_berühmt“). .....156
- Abbildung 3.20:** Allgemeine Informationen vgl. Abbildung 3.14. BA 9 / 45 (während „GK\_berühmt“ > „GK\_nicht-berühmt“). .....156
- Abbildung 3.21:** Durch die HRF (*Haemodynamic Response Function*) repräsentierter zeitlicher Verlauf des BOLD-Signals als Reaktion auf einen kurzen Stimulus (nach Worsley (2006), Webseite: <http://www.math.mcgill.ca/keith/fmristat/>). .....157
- Abbildung 3.22:** Zeitlicher Verlauf der HRF's während unterschiedlicher Trialabschnitte im linken und rechten Gyrus parahippocampalis in der Gruppe der jungen, gesunden Probanden. Im Bereich der x-Achse ist die Zeit in TR mit TR = 2 s aufgetragen. .....162
- Abbildung 3.23:** Zeitlicher Verlauf der HRF's während unterschiedlicher Trialabschnitte im linken und rechten Hippocampus in der Gruppe der jungen, gesunden Probanden. Im Bereich der x-Achse ist die Zeit in TR mit TR = 2 s aufgetragen. .....163
- Abbildung 3.24:** Zeitlicher Verlauf der HRF's während unterschiedlicher Trialabschnitte im linken und rechten posterioren cingulären Kortex in der Gruppe der jungen, gesunden Probanden. Im Bereich der x-Achse ist die Zeit in TR mit TR = 2 s aufgetragen. .....164
- Abbildung 3.25:** Zeitlicher Verlauf der HRF's während unterschiedlicher Trialabschnitte im linken und rechten Gyrus fusiformis in der Gruppe der jungen, gesunden Probanden. Im Bereich der x-Achse ist die Zeit in TR mit TR = 2 s aufgetragen. .....165
- Abbildung 3.26:** *links oben:* linker Gyrus parahippocampalis (strukturell definiert; Clusterschwerpunkt: x = 21, y = -17, z = -18; Clustergröße = 7824 mm<sup>3</sup>); *rechts unten:* relative Stärke der Aktivierung im linken Gyrus parahippocampalis im Rahmen des Kontrasts „GE\_berühmt“ > „KB\_Stimuli“ bei den fünf experimentellen Gruppen (Abkürzungen: co\_jung = junge, gesunde Probanden; co\_alt\_E3 = ältere, gesunde Probanden mit Genotyp ApoE epsilon3; co\_alt\_E4 = ältere, gesunde Probanden mit Genotyp ApoE epsilon4; aMCI\_E3 = aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon3; aMCI\_E4 = aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon4). .....167
- Abbildung 3.27:** Sagittale, koronale und axiale Ansicht der mit standardisierten anatomischen Bildern überlagerten funktionellen Daten („First-Order“-Kontraste). Die Farben kodieren die T-Werte. Linke Kortexareale sind links in den Bildern abgebildet. BA 36 / 37 / 30 (während „GE\_berühmt“ > „KB\_Stimuli“) beim Vergleich der jungen, gesunden Probanden mit den älteren, gesunden Probanden. ....170

**Abbildung 3.28:** Allgemeine Informationen vgl. Abbildung 3.27. BA 31 (während „GE\_berühmt“ > „KB\_Stimuli“ beim Vergleich der älteren, gesunden Probanden mit den jungen, gesunden Probanden). .....170

**Abbildung 3.29:** Allgemeine Informationen vgl. Abbildung 3.27. *links:* BA 36; *rechts:* BA 31 (beide während „GE\_berühmt“ > „KB\_Stimuli“ beim Vergleich der älteren, gesunden Probanden mit den aMCI-Patienten). .....171

**Abbildung 3.30:** *links oben:* linker Gyrus parahippocampalis (funktionell definiert; Clusterschwerpunkt:  $x = -21$ ,  $y = -32$ ,  $z = -14$ ; Clustergröße =  $400 \text{ mm}^3$ ); *rechts unten:* relative Stärke der Aktivierung im linken Gyrus parahippocampalis im Rahmen des Kontrasts „GE\_berühmt“ > „KB\_Stimuli“ bei den fünf experimentellen Gruppen (Abkürzungen: co\_jung = junge, gesunde Probanden; co\_alt\_E3 = ältere, gesunde Probanden mit Genotyp ApoE epsilon3; co\_alt\_E4 = ältere, gesunde Probanden mit Genotyp ApoE epsilon4; aMCI\_E3 = aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon3; aMCI\_E4 = aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon4). .....172

**Abbildung 3.31:** *links oben:* Gyrus cinguli (funktionell definiert; Clusterschwerpunkt:  $x = -6$ ,  $y = -51$ ,  $z = -29$ ; Clustergröße =  $20304 \text{ mm}^3$ ); *rechts unten:* relative Stärke der Aktivierung im linken Gyrus cinguli im Rahmen des Kontrasts „GE\_berühmt“ > „KB\_Stimuli“ bei den fünf experimentellen Gruppen (Abkürzungen: co\_jung = junge, gesunde Probanden; co\_alt\_E3 = ältere, gesunde Probanden mit Genotyp ApoE epsilon3; co\_alt\_E4 = ältere, gesunde Probanden mit Genotyp ApoE epsilon4; aMCI\_E3 = aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon3; aMCI\_E4 = aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon4). .....173

**Abbildung 3.32:** Allgemeine Informationen vgl. Abbildung 3.27. *links:* Cerebellum (Declive); *rechts:* BA 30 (beide während „GK\_berühmt“ > „KB\_Stimuli“ beim Vergleich der jungen, gesunden Probanden mit den älteren, gesunden Probanden). .....174

**Abbildung 3.33:** Sagittale, koronale und axiale Ansicht der mit standardisierten anatomischen Bildern überlagerten funktionellen Daten („Second-Order“-Kontraste). Die Farben kodieren die T-Werte. Linke Kortexareale sind links in den Bildern abgebildet. BA 7 (während „GE\_berühmt“ > „GK\_berühmt“) beim Vergleich der älteren, gesunden Probanden mit den jungen, gesunden Probanden. .....177

**Abbildung 3.34:** Allgemeine Informationen vgl. Abbildung 3.33. *links:* BA 39 / 13; *rechts:* BA 21 / 22 (beide während „GE\_berühmt“ > „GK\_berühmt“ beim Vergleich der älteren, gesunden Probanden mit den aMCI-Patienten). .....178

**Abbildung 3.35:** Allgemeine Informationen vgl. Abbildung 3.33. *links:* BA 32 / 10 / 11; *rechts:* BA 29 / 19 / 6 (beide während „GE\_berühmt“ > „GK\_berühmt“ beim Vergleich der älteren, gesunden Probanden mit den aMCI-Patienten). .....178

**Abbildung 3.36:** Allgemeine Informationen vgl. Abbildung 3.33. BA 32 / 6 (während „GE\_berühmt“ > „GK\_berühmt“ beim Vergleich der älteren, gesunden Probanden mit den aMCI-Patienten). .....178

**Abbildung 3.37:** Allgemeine Informationen vgl. Abbildung 3.33. *links:* BA 47; *rechts:* Cerebellum (Fastigium) (beide während „GE\_berühmt“ > „GK\_berühmt“ beim Vergleich der aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon3 mit den aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon4). .....179

**Abbildung 3.38:** *links oben:* posteriorer cingulärer Kortex (funktionell definiert; Clusterschwerpunkt:  $x = 16$ ,  $y = -40$ ,  $z = 7$ ; Clustergröße =  $104696 \text{ mm}^3$ ); *rechts unten:* relative Stärke der Aktivierung im linken posterioren cingulären Kortex im Rahmen des Kontrasts „GE\_berühmt“ > „GK\_berühmt“ bei

den fünf experimentellen Gruppen (Abkürzungen: co\_jung = junge, gesunde Probanden; co\_alt\_E3 = ältere, gesunde Probanden mit Genotyp ApoE epsilon3; co\_alt\_E4 = ältere, gesunde Probanden mit Genotyp ApoE epsilon4; aMCI\_E3 = aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon3; aMCI\_E4 = aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon4). .....180

**Abbildung 3.39:** Zeitlicher Verlauf der HRF's während des Trialabschnittes „GE\_berührt“ in ausgesuchten ROI's (link- und rechts-hemisphärische Areale des Gyrus parahippocampalis, des Hippocampus sowie des posterioren cingulären Kortex) bei den fünf experimentellen Gruppen (Abkürzungen: co\_jung = junge, gesunde Probanden; co\_alt\_E3 = ältere, gesunde Probanden mit Genotyp ApoE epsilon3; co\_alt\_E4 = ältere, gesunde Probanden mit Genotyp ApoE epsilon4; aMCI\_E3 = aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon3; aMCI\_E4 = aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon4). Im Bereich der x-Achsen ist die Zeit in TR mit TR = 2 s aufgetragen. ....183

**Abbildung 3.40:** Zeitlicher Verlauf der HRF's während des Trialabschnittes „GE\_berührt“ im Gyrus fusiformis bei den fünf experimentellen Gruppen (Abkürzungen: co\_jung = junge, gesunde Probanden; co\_alt\_E3 = ältere, gesunde Probanden mit Genotyp ApoE epsilon3; co\_alt\_E4 = ältere, gesunde Probanden mit Genotyp ApoE epsilon4; aMCI\_E3 = aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon3; aMCI\_E4 = aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon4). Im Bereich der x-Achsen ist die Zeit in TR mit TR = 2 s aufgetragen. ....184

**Abbildung 3.41:** „glass-brain“-Darstellung der Voxelcluster, bei denen sich beim Vergleich der jungen, gesunden Probanden mit den älteren, gesunden Probanden statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich der Dichte der grauen Substanz ergaben. ....187

**Abbildung 3.42:** unten links: Lobulus parietalis inferior (bilateral BA 40 / 7); oben rechts: Abbildung der Ausprägung der Dichte der grauen Substanz bei den fünf experimentellen Gruppen im Bereich des rechten Lobulus parietalis inferior (Abkürzungen: co\_jung = junge, gesunde Probanden; co\_alt\_E3 = ältere, gesunde Probanden mit Genotyp ApoE epsilon3; co\_alt\_E4 = ältere, gesunde Probanden mit Genotyp ApoE epsilon4; aMCI\_E3 = aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon3; aMCI\_E4 = aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon4). ....188

# Tabellen

<b>Tabelle 2.1:</b> Überblick über die demographischen und neuropsychologischen Charakteristika der untersuchten Probandengruppen. ....	77
<b>Tabelle 2.2:</b> Überblick über die Parameter der Gruppenvergleiche in den Bereichen „Alter“, „Schulbildung“ und „Symptombelastung im <i>BDI II</i> “. ....	78
<b>Tabelle 2.3:</b> Überblick über die mittleren z-Werte und Standardabweichungen (in Klammern) der älteren Probandengruppen in den Subtests bzw. Variablen der neuropsychologischen Testbatterie <i>CERAD-NP</i> . ....	80
<b>Tabelle 2.4:</b> Überblick über die Parameter der Gruppenvergleiche der älteren Probandengruppen in den Subtests bzw. Variablen der neuropsychologischen Testbatterie <i>CERAD-NP</i> . ....	81
<b>Tabelle 2.5:</b> Überblick über alle eingesetzten Untersuchungsverfahren .....	83
<b>Tabelle 2.6:</b> Überblick über die Subtests der <i>CERAD-NP</i> und der damit erfassten kognitiven Parameter (adaptiert nach Barth, Schönknecht, Pantel & Schröder, 2005) .....	87
<b>Tabelle 3.1:</b> Überblick über die Parameter der Gruppenvergleiche in den neuropsychologischen Testverfahren. ....	125
<b>Tabelle 3.2:</b> Überblick über die Parameter der Vergleiche innerhalb der fünf experimentellen Gruppen bei den Versuchsbedingungen „Gesichtererkennung“, „Geschlechtsklassifikation“ und „Kontrollbedingung“ während der fMRT-Messung. ....	132
<b>Tabelle 3.3:</b> Überblick über die Parameter der Gruppenvergleiche bei den jeweiligen Versuchsbedingungen „Gesichtererkennung“, „Geschlechtsklassifikation“ und „Kontrollbedingung“ während der fMRT-Messung. ....	138
<b>Tabelle 3.4:</b> Überblick über Gruppenunterschiede hinsichtlich der Prozentsätze der Trials, bei denen die berühmten Personen korrekt benannt wurden. ....	140
<b>Tabelle 3.5:</b> Überblick über Kortexareale, die innerhalb der Gruppe der jungen, gesunden Probanden bei den „First-Order“-Kontrasten signifikant aktiviert sind .....	144
<b>Tabelle 3.6:</b> Überblick über Kortexareale, die innerhalb der Gruppe der jungen, gesunden Probanden bei den „Second-Order“-Kontrasten signifikant aktiviert sind .....	151
<b>Tabelle 3.7:</b> Überblick über Kortexareale, die bei den Vergleichen zwischen den experimentellen Gruppen im Rahmen der „First-Order“-Kontraste signifikant aktiviert sind. ....	169
<b>Tabelle 3.8:</b> Überblick über Kortexareale, die bei den Vergleichen zwischen den experimentellen Gruppen im Rahmen der „Second-Order“-Kontraste signifikant aktiviert sind. ....	176
<b>Tabelle 3.9:</b> Überblick über Kortexareale, die sich bei den Vergleichen zwischen den experimentellen Gruppen hinsichtlich der Dichte der grauen Substanz signifikant unterscheiden. ....	186

# **1 Theoretischer Hintergrund**

## **1.1 Gesundes und pathologisches Altern**

„Ich beginne nun die Reise, die mich zum Sonnenuntergang meines Lebens führt.“ Mit diesen Worten bekannte sich der frühere amerikanische Präsident Ronald W. Reagan am 5. November 1994 öffentlich zu seiner Alzheimer-Erkrankung.

Mehr als hundert Jahre nach der erstmaligen Beschreibung ihrer klinischen Symptomatik sowie der histopathologischen Charakteristika durch den deutschen Psychiater Alois Alzheimer, hat sich die nach ihm benannte Alzheimer-Demenz weltweit zur häufigsten neurodegenerativen Erkrankung entwickelt. Derzeit sind in Deutschland etwa 1,4 Millionen Menschen an einer Demenz erkrankt, wobei der Anteil der Alzheimer-Demenzen mehr als 65 Prozent beträgt (Jellinger, 2006). Aufgrund demographischer Veränderungen vor allem in der westlichen Welt sowie in Asien, die aus einer Erhöhung der allgemeinen Lebenserwartung sowie niedrigen Geburtsraten und einer damit verbundenen erheblichen Zunahme des Anteils älterer Personen in der Gesellschaft resultieren, ist mit einer stark steigenden Tendenz des Auftretens dementieller Erkrankungen in den kommenden Jahrzehnten zu rechnen. Aktuelle Schätzungen zufolge wird sich bis zum Jahr 2025 in der EU sowie in den USA die Anzahl der Personen im Alter zwischen 80 und 90 Jahren verdoppeln und die der Hundertjährigen sogar um 200 Prozent ansteigen. Über ein Drittel der Gesamtbevölkerung wird somit älter als 65 Jahre und über ein Viertel älter als 80 Jahre sein (Jellinger, 2006). Da eine Zunahme des Lebensalters einen wesentlichen Risikofaktor für die Entwicklung einer Demenz darstellt, wird sich der Prozentsatz demenzkranker Personen heutigen Prognosen zufolge in der westlichen Welt zwischen den Jahren 2001 und 2040 um circa 100 Prozent und in Asien um circa 300 Prozent erhöhen, wenn keine effiziente Behandlung oder Prophylaxe gefunden wird. Weltweit wird die Anzahl der Demenzerkrankungen von aktuell 24,3 Millionen auf schätzungsweise 42 Millionen im Jahr 2020 und 81 Millionen im Jahr 2040 ansteigen (Ferri et al., 2005).

Innerhalb der Allgemeinbevölkerung werden Morbus Alzheimer sowie Krebserkrankungen als die mit Abstand am bedrohlichsten Erkrankungen wahrgenommen. Zudem stellen Demenzerkrankungen nach kardiovaskulären sowie Krebserkrankungen die dritthäufigste Todesursache dar (Jellinger, 2006). Neben den bereits erwähnten sozialen und medizinischen Problemen führen dementielle

Erkrankungen auch zu einer hohen finanziellen Belastung. So betrugen im Jahr 2003 die durch dementielle Erkrankungen verursachten sozioökonomischen Kosten weltweit schätzungsweise 248 Billionen US-Dollar (Winblad & Wimo, 2006).

Aufgrund der genannten Fakten ist die Entwicklung effektiver Diagnostik- und Behandlungsmöglichkeiten der Alzheimer-Demenz nicht nur aus ethischen, sondern auch aus medizinischen und sozioökonomischen Gründen unverzichtbar. Aktuelle Forschungsergebnisse deuten darauf hin, dass die Behandlung in frühen Erkrankungsstadien, in denen noch kein nennenswerter Neuronenuntergang stattgefunden hat, am erfolgversprechendsten ist (Gauthier, 2004; Golomb et al., 2004). Aus diesem Grund liegt der Fokus in der Alzheimerforschung derzeit vor allem auf Patienten mit „prädementiellen“ kognitiven Defiziten, wie sie bei Patienten mit leichten kognitiven Beeinträchtigungen (engl. „mild cognitive impairment“, MCI) beschrieben werden.

Im Folgenden wird detailliert auf die neuropsychologischen, neurostrukturellen sowie neurofunktionellen Korrelate gesunden sowie pathologischen Alterns eingegangen. Es erfolgt zunächst eine Beschreibung der Charakteristika gesunden Alterns, da nur so eine Abgrenzung gesunder Alterungsprozesse von pathologischen Veränderungen im Rahmen einer MCI, die als einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz betrachtet wird, möglich ist.

### **1.1.1 Gesundes Altern**

#### **1.1.1.1 Allgemeines**

Die wissenschaftliche Forschung setzt sich erst seit wenigen Jahren ernsthaft mit den Prozessen, die zum Altern von Organismen führen, auseinander, weshalb das derzeitige Wissen über den Alterungsprozess und seine Ursachen unvollständig ist und viele Forschungsergebnisse kontrovers diskutiert werden. Die mittlere Lebenserwartung hat sich aufgrund verbesserter Lebensbedingungen innerhalb der letzten hundert Jahre in den meisten Industrieländern für beide Geschlechter nahezu verdoppelt und liegt für im Jahr 2005 geborene Frauen bei 81.80 Jahren und für Männer bei 76.20 Jahren (OECD, 2007). Allerdings erfolgen Alterungsprozesse nur innerhalb eines festgelegten zeitlichen Rahmens, da die maximale Lebensspanne unverändert geblieben ist und bei etwa 115 Jahren liegt (Olshansky, Carnes & Cassel, 1990). Obwohl Altern wahrscheinlich multifaktoriell bedingt ist, gibt es mehrere Erklärungsansätze, welche die einzelnen Faktoren unterschiedlich stark gewichten. Molekularbiologisch basierte Theorien

postulieren, dass das Altern ebenso eine genetische Grundlage hat wie z.B. die Reifung und Fortpflanzung, wobei die aufeinanderfolgende Aktivierung bzw. Repression bestimmter Gene die Dauer der einzelnen Lebensphasen bestimmt (Nikolaus, 2000). Diese Theorie wird durch die Tatsache gestützt, dass innerhalb einer bestimmten Spezies die Lebensspanne für alle Individuen ähnlich ist, wobei es jedoch große Unterschiede zwischen verschiedenen Arten gibt. Hingegen gehen zelluläre Theorien davon aus, dass im Rahmen von Alterungsprozessen die Struktur sowie die Funktion von ehemals intakten Zellen geschädigt werden (Nikolaus, 2000). Diese Theorien stützen sich auf die Beobachtung, dass bei Stoffwechselprozessen in der Zelle hochreaktive freie Radikale entstehen, die Oxidationsprozesse einleiten und Membranproteine, Enzyme und auch den Träger der Erbinformation selbst, die DNA, zerstören können (Stadtman, 1992). Trotz effektiver Schutzmechanismen auf zellulärer Ebene, die die freien Radikale teilweise neutralisieren, akkumulieren sich die so hervorgerufenen Schäden im Laufe der Zeit und führen zu einem allgemeinen Funktionsrückgang der Zellen.

Alterungsprozesse manifestieren sich in vielen Organen und Körpersystemen. So sind strukturelle und funktionelle Veränderungen beispielsweise im Bereich des kardiovaskulären, des respiratorischen, des gastrointestinalen, des endokrinen sowie des hämatologischen Systems nachgewiesen (Nikolaus, 2000).

Der Fokus in der vorliegenden Arbeit liegt jedoch auf neurostrukturellen und neurofunktionellen Veränderungen und deren neuropsychologischen Korrelaten.

#### 1.1.1.2 Neuropsychologische Befunde

Sowohl Längsschnitt- als auch Querschnittstudien liefern deutliche Hinweise darauf, dass der Alterungsprozess mit einem progredienten, kontinuierlichen Abfall der Leistungsfähigkeit in multiplen kognitiven Domänen einhergeht, der bereits im jungen Erwachsenenalter beginnt. So haben ältere Erwachsene größere Schwierigkeiten, neue Informationen zu lernen, zeigen weniger effiziente Problemlösestrategien, weisen bei allen Arten von kognitiven Aufgaben höhere Reaktionszeiten auf und werden durch Distraktoren stärker abgelenkt als junge Erwachsene (Park, Polk, Mikels, Taylor & Marshuetz, 2001). Diese altersassoziierte Abnahme kognitiver Funktionen wird beispielsweise durch die Tatsache verdeutlicht, dass die Normen bei Gedächtnistests wie der „Wechsler Memory Scale“ für Personen, die älter als 70 Jahre sind, um 54 Prozent niedriger sind als diejenigen für junge Erwachsene (Ratcliff & Saxton, 1994).

In einer Längsschnittstudie von Huppert und Whittington (1993) wurden mehr als 2000 gesunde Personen über einen Zeitraum von insgesamt sieben Jahren wiederholt neuropsychologisch untersucht. Es zeigten sich bis zum fünften Lebensjahrzehnt lediglich subtile Veränderungen in den Bereichen „motorische Reaktionszeit“, „visuoräumliche Verarbeitung“ sowie „Gedächtnis“, wohingegen ab einem Alter von 75 Jahren in allen drei Bereichen deutliche Defizite auftraten.

Während eine altersabhängige Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit für verschiedene kognitive Domänen klar belegt ist, sind Ausmaß und Muster dieser Veränderungen jedoch bisher noch unvollständig untersucht. Auch hinsichtlich der zugrundeliegenden Mechanismen herrscht Unklarheit. So wurden die beobachteten Defizite mit einer Verlangsamung kognitiver Funktionen, einer Abnahme von Aufmerksamkeitsressourcen, einer Reduktion der Effizienz inhibitorischer Prozesse, mit Defiziten bezüglich der Fähigkeit, mehrere Aspekte eines Ereignisses zu einer kohärenten Repräsentation zu integrieren sowie mit einer höheren Sensitivität gegenüber den Aspekten kognitiver Aufgaben, die hohe Anforderungen an Informationsverarbeitungsprozesse stellen in Zusammenhang gebracht (Starkstein & Kremer, 2001). Insgesamt scheinen altersassoziierte Defizite bei Aufgaben ausgeprägter zu sein, die hohe Anforderungen an sogenannte „fluide“ Fähigkeiten wie problemlösendes Denken und visuoräumliche Informationsverarbeitung beinhalten, wohingegen die Leistungsfähigkeit bei Aufgaben, die sogenannte „kristallisierte“ Fähigkeiten wie überlerntes Wissen und verbale Fertigkeiten erfordern, weitgehend erhalten bleibt und möglicherweise mit dem Alter sogar noch zunimmt (Schretlen, Pearlson & Anthony, 2000). Zudem herrscht hinsichtlich des Ausmaßes der Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit eine hohe interindividuelle Variabilität, die möglicherweise auf den Einfluss kultureller Faktoren sowie der Erziehung, des Geschlechts und des individuellen Lebensstils zurückzuführen ist (Laursen, 1997).

Bevor auf das Muster altersabhängiger Veränderungen bei spezifischen kognitiven Domänen eingegangen wird, sei kurz auf methodische Einschränkungen hingewiesen, die im Zusammenhang mit Längsschnitt- sowie Querschnittstudien zu berücksichtigen sind. Die meisten Studien werden als Querschnittstudien konzipiert, was bedeutet, dass Unterschiede zwischen zwei Stichproben junger und älterer gesunder Personen zu einem einzigen Zeitpunkt untersucht werden. Hier besteht die Gefahr, dass Alterseffekte mit sogenannten Kohorteneffekten konfundiert sind, was bedeutet, dass Unterschiede zwischen den Stichproben nicht auf Alterseffekte, sondern auf

unterschiedliche Erfahrungen bzw. historische und kulturelle Ereignisse zurückzuführen sind, denen alle Mitglieder der jeweiligen Stichprobe ausgesetzt waren (Starkstein & Kremer, 2001). Bei Längsschnittstudien, die dieselbe Stichprobe zu mehreren Zeitpunkten untersuchen, besteht hingegen die Gefahr einer sogenannten „experimental mortality“, welche die interne und externe Validität der Studien beeinträchtigt. Unter „experimental mortality“ versteht man den selektiven Ausfall (sogenannter „Drop Out“) bestimmter Probandengruppen, die beispielsweise aus gesundheitlichen Gründen vorzeitig aus der Studie ausscheiden, so dass zum Ende der Längsschnittstudie hin gesündere Probanden relativ gesehen überrepräsentiert sind (Starkstein & Kremer, 2001).

Es folgt eine detaillierte Beschreibung der Auswirkungen gesunder Alterungsprozesse auf die kognitive Leistungsfähigkeit in unterschiedlichen kognitiven Bereichen.

#### a) Visuoräumliche Fähigkeiten

Unter dem Begriff „visuoräumliche Fähigkeiten“ wird eine Vielzahl kognitiver Funktionen zusammengefasst, die visuelle Wahrnehmung und Wiedererkennung, visuelle Diskrimination, visuelle Aufmerksamkeit und räumliche Planung beinhalten. In einer Studie von Danzinger und Salthouse (1978) zur visuellen Wahrnehmung, bei der Urteile über die Gleichheit bzw. Verschiedenheit räumlicher Figuren abgegeben werden mussten, machten die älteren Studienteilnehmer signifikant mehr Fehler als die jüngeren. Es gibt zudem Hinweise darauf, dass ältere Probanden bei Tests zur Diskrimination menschlicher Gesichter sowie bei der Beurteilung der räumlichen Orientierung von Linien signifikant schlechter abschneiden als junge Probanden (Eslinger & Benton, 1983). Weiterhin zeigen ältere Probanden gegenüber jüngeren Probanden Beeinträchtigungen in Aufgaben zur mentalen Rotation sowie zur visuellen Suche (Verhaeghen & Cerella, 2002). Es muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass Altersunterschiede im Bereich visuoräumlicher Fähigkeiten zumindest zum Teil durch das Vorliegen sensorischer Defizite, einer motorischen Verlangsamung sowie einer reduzierten Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit bei Aufgaben mit limitierter Stimuluspräsentationszeit bzw. Reaktionszeitmöglichkeit erklärt werden können.

b) Gedächtnis

Mehrere Studien deuten darauf hin, dass hoch überlernte Fähigkeiten/Wissen und implizite Gedächtnisinhalte, wie beispielsweise prozedurales Lernen, die Inhalte des semantischen und des autobiographischen Gedächtnisses sowie die kurzfristige passive Abspeicherung von Informationen im sensorischen Kurzzeitgedächtnis und der passive Abruf bzw. die Rekognition von Gedächtnisinhalten im Alter relativ gut erhalten bleiben (z.B. Burke & Mackay, 1997). Hingegen treten bei episodischen Gedächtnisleistungen wie dem freien Abruf von neu erworbenen Gedächtnisinhalten sowie dem Abruf mit Hinweisreizen, dem Quellengedächtnis, das die Einbettung einer Erinnerung in einen klar definieren zeitlichen und räumlichen Kontext beinhaltet, und dem prospektiven Gedächtnis deutliche Beeinträchtigungen auf (z.B. Crook & West, 1990; Park et al., 2001; Starkstein & Kremer, 2001). So zeigte sich in einer aktuellen Studie von Kemps und Newson (2006) eine signifikante altersabhängige Abnahme der episodischen Gedächtnisleistung, die gleichermaßen verbale wie visuoräumliche Gedächtnisinhalte betraf, wobei der freie Abruf deutlich stärker betroffen war als das passive Wiedererkennen der zu lernenden Informationen. Die ausgeprägtesten Defizite manifestierten sich hierbei ab einem Alter von 85 Jahren. Kemps und Newson zufolge waren die beobachteten Defizite nicht durch eine reduzierte Informationsverarbeitungskapazität oder sensorische Einschränkungen im Bereich des visuellen oder auditiven Systems zu erklären. Eine aktuelle Studie (Friedman, Nessler & Johnson, 2007) lässt vermuten, dass die Abnahme episodischer Gedächtnisleistungen im Rahmen gesunder Alterungsprozesse mehr aus Problemen bei der Enkodierung als beim Abruf der Gedächtnisinhalte resultiert.

c) Aufmerksamkeitsleistungen und Arbeitsgedächtnis

Es gibt zahlreiche Hinweise darauf, dass mit zunehmendem Alter die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und die Reaktionsgeschwindigkeit auf Reize unterschiedlicher Modalitäten länger werden sowie die interindividuelle Variabilität der Reaktionszeiten zunimmt (Fozard, Vercryssen, Reynolds, Hancock & Quilter, 1994). Während bei der selektiven Aufmerksamkeit keine bedeutsamen altersassoziierten Defizite auftreten, sind im Bereich der geteilten Aufmerksamkeit sowie der kognitiven Flexibilität, die durch sogenannte „set shifting“-Aufgaben überprüft wird, bei denen eine flexible Ausrichtung des Aufmerksamkeitsfokus erforderlich ist, deutliche altersabhängige Beeinträchtigungen beobachtbar (Verhaeghen & Cerella, 2002; Fontani,

Lodi, Felici, Corradeschi & Lupo, 2004). Weitere deutliche Einbußen zeigen sich mit zunehmendem Alter bei Arbeitsgedächtnisleistungen, d.h. der Fähigkeit zur aufmerksamkeitsgesteuerten Aktualisierung sowie der Manipulation kurzfristig im Gedächtnis zu speichernder Informationen (Jenkins, Myerson, Joerding & Hale, 2000; Kirasic, Allen, Dobson & Binder, 1996; Park et al., 2001). Zudem gibt es Hinweise darauf (Filley & Cullum, 1994; Isella et al., 2008), dass mit zunehmendem Alter auch die Daueraufmerksamkeit (sogenannte „sustained attention“), d.h. die Fähigkeit zur aktiven Aufrechterhaltung der Aufmerksamkeit über einen längeren Zeitraum, abnimmt. Deutliche Defizite im Bereich der Daueraufmerksamkeit manifestieren sich Filley und Cullum (1994) zufolge jedoch erst ab einem Alter von etwa siebzig Jahren.

#### d) Exekutive Funktionen

Exekutive Funktionen stellen nach Smith und Jonides (1999) metakognitive Prozesse dar, bestehen aus sechs Komponenten (Aufmerksamkeit, Ablauforganisation, Inhibition, Planen, Überwachung und Kodierung) und werden als mentale Prozesse höherer Ordnung definiert, denen Begriffe wie Antizipation, Planen und Problemlösen, Handlungsinitiierung, Aktualisierung, kognitive Flexibilität / Umstellungsfähigkeit („switching“), Koordinierung von Informationen / Prozessen, Sequenzierung und Zielüberwachung zugeordnet werden. Smith und Jonides (1999) postulieren, dass Exekutivfunktionen der unmittelbaren und längerfristigen Verhaltensorientierung dienen. Wie aus der Aufzählung der verschiedenen Komponenten ersichtlich ist, besteht ein enger Zusammenhang zwischen Arbeitsgedächtnis, Aufmerksamkeit und exekutiven Funktionen. Im Folgenden werden überblicksweise die Ergebnisse einiger ausgewählter Untersuchungen zu altersassoziierten Defiziten bei exekutiven Funktionen dargestellt.

Die Befundlage zur aktiven Inhibition von kontextuell irrelevanten Informationen ist uneinheitlich. Während einige Studien eine klare altersabhängige Abnahme inhibitorischer Funktionen postulieren (Hedden & Park, 2001; May, Hasher & Kane, 1999), treten in anderen Studien in diesem Bereich keine Defizite auf (Hull, Martin, Beier, Lane & Hamilton, 2008). Auf altersassoziierte Beeinträchtigungen der kognitiven Flexibilität wurde bereits unter Punkt 1.1.1.2 b) eingegangen. Problemlösen stellt einen weiteren wichtigen Aspekt exekutiver Funktionen dar und beinhaltet die adäquate Wahrnehmung eines bestehenden Problems, die Generierung von Hypothesen über seine Entstehung sowie das Finden einer korrekten Lösung des Problems (Cronin-Golomb, 1990). Altersassoziierte Defizite bei Problemlösefähigkeiten wurden bereits

für eine Vielzahl von Aufgaben gezeigt wie beispielsweise beim Verstehen von Syllogismen, bei der Lösung abstrakter Probleme sowie bei Aufgaben, die Planen (z.B. „Turm von Hanoi“) oder die Fähigkeit, Distraktoren zu ignorieren (z.B. „Stroop Test“), erfordern (Brennan, Welsh & Fisher, 1997; Bryan & Luszcz, 2000).

e)      Mögliche Ursachen der altersassoziierten Abnahme kognitiver Leistungen  
Bezüglich des Wesens und der Ursachen der beschriebenen kognitiven Defizite im Rahmen normaler Alterungsprozesse existieren zwei Kategorien unterschiedlicher Theorien.

Die Vertreter der ersten Kategorie postulieren, dass altersassoziierten Beeinträchtigungen ein einziger, global wirksamer Mechanismus zugrunde liegt (sogenannte „common cause“-Hypothese). So geht beispielsweise Salthouse (1991; 1996) davon aus, dass eine altersabhängige Abnahme der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit Altersunterschiede in nahezu allen kognitiven Aufgaben erklären kann. Hingegen sind nach Ansicht von Baltes und Lindenberger (1997) vor allem sensorische Defizite im visuellen und auditorischen Bereich für Altersunterschiede bei kognitiven Funktionen verantwortlich. Baltes und Lindenberger stützen sich dabei auf den Befund, dass sensorische Defizite 49 Prozent der Varianz der kognitiven Leistungsfähigkeit bezogen auf 14 unterschiedlichen Aufgaben innerhalb einer Stichprobe von gesunden älteren Probanden im Alter zwischen 69 und 105 Jahren erklären konnten.

Die Anhänger der zweiten Kategorie vertreten die Meinung, dass die altersbezogene Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit aus Problemen bei mehreren, spezifischen kognitiven Mechanismen resultiert. So könnten für die bereits erwähnten Defizite im Bereich des Arbeitsgedächtnisses (vgl. Punkt 1.1.1.2 b)) beispielsweise entweder eine im Alter verringerte Speicherkapazität oder eine Reduktion der Fähigkeit, Gedächtnisinhalte aktiv aufrechtzuerhalten und mentale Manipulationen vorzunehmen, verantwortlich sein (Park, Smith & Lautenschlager, 2001). Weiterhin wäre auch denkbar, dass Arbeitsgedächtnisdefizite aufgrund der Tatsache entstehen, dass ältere Personen Defizite bei der inhibitorischen Kontrolle aufweisen und irrelevante Informationen deshalb weniger effektiv unterdrücken können. In diesem Fall würde der Arbeitsgedächtnisspeicher mit vielen irrelevanten Gedächtnisinhalten gefüllt, weshalb seine Kapazität dann vordergründig beeinträchtigt erscheint (Hasher & Zacks, 1988).

Aktuellen Studien zufolge (Park et al., 1996) sind sowohl globale als auch spezifische kognitive Mechanismen erforderlich, um altersassoziierte Einbußen bei höheren kognitiven Funktionen wie beispielsweise bei Arbeitsgedächtnisleistungen erklären zu können.

#### 1.1.1.3 Neurostrukturelle Befunde

Stereologischen Post-mortem-Analysen zufolge, bei denen elektronenmikroskopisch die Anzahl der Neurone in allen Kortexschichten erfasst werden kann, ist ein deutlicher Neuronenuntergang im Hippocampus und im Neokortex kein Charakteristikum gesunden Alterns, sondern ist verglichen mit altersassoziierten neurodegenerativen Erkrankungen wie Morbus Alzheimer eher subtiler Natur (Burke & Barnes, 2006). So bleibt beispielsweise die Anzahl der Neurone im Brodmann Areal 46 des dorsolateralen präfrontalen Kortex über das Alter hinweg relativ konstant (Smith, Rapp, McKay, Roberts & Tuszynski, 2004). Burke und Barnes (2006) postulieren, dass sich altersassoziierte morphologische Veränderungen der Neurone wie beispielsweise eine reduzierte Dichte der dendritischen Verzweigungen sowie die Schrumpfung der Zellkörper und auch das Absterben von Neuronen selektiv auf bestimmte Hirnareale beschränken, deren Vulnerabilität gegenüber Alterseffekten besonders hoch ist. Zu nennen sind hier vor allem der präfrontale Kortex sowie der Hippocampus. Während der Neuronenuntergang in diesen beiden Hirnarealen einen deutlichen Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit hat und mit altersassoziierten Defiziten im Bereich exekutiver Funktionen sowie im Bereich des Gedächtnisses in Verbindung gebracht wird, scheint der Neuronenuntergang in vielen anderen Hirnregionen eher keinen Einfluss auf kognitive Prozesse zu haben (Burke & Barnes, 2006; Zimmerman et al., 2006).

Im Gegensatz zu den genannten stereologischen Post-mortem-Studien, bei denen im Rahmen gesunden Alterns insgesamt nur ein gering ausgeprägter Neuronenuntergang zu beobachten ist, liefern bildgebende In-vivo-Studien Hinweise auf eine deutliche altersassoziierte Abnahme des Hirnvolumens sowie damit korrelierend auf eine Zunahme des Volumens der Liquorräume. Erklärbar sind diese Diskrepanzen möglicherweise zumindest teilweise damit, dass die bereits erwähnte altersbedingte Schrumpfung der Zellkörper der Neurone für die in bildgebenden Studien beobachteten Dichtereduktionen der grauen Substanz ursächlich sein könnte, ohne dass ein nennenswerter Neuronenuntergang stattfindet (Haug, 1985).

In einer Längsschnittstudie von Resnick, Pham, Kraut, Zonderman und Davatzikos (2003), bei der 92 gesunde weibliche und männliche Probanden im Alter zwischen 59 und 85 Jahren über einen Zeitraum von fünf Jahren in zeitlichen Abständen von jeweils zwei Jahren insgesamt drei Mal kernspintomographisch untersucht wurden, zeigten sich signifikante altersassoziierte globale Volumenreduktionen sowohl der grauen als auch der weißen Substanz sowie eine Zunahme des Volumens der Ventrikel. Die Volumenreduktion war dabei in frontalen und parietalen Regionen wesentlich deutlicher ausgeprägt als in temporalen und okzipitalen Regionen, was von Resnick et al. (2003) als Anzeichen für eine größere Vulnerabilität frontaler und parietaler Areale gegenüber Alterseffekten interpretiert wurde. Der stärkste Verlust der grauen Substanz war in orbitalen und inferioren frontalen Regionen sowie in cingulären, insulären, inferior parietalen und in einem geringeren Ausmaß in medialen temporalen Arealen beobachtbar, wohingegen die Veränderungen der weißen Substanz unspezifisch und nicht lokal beschränkt waren. Das Ausmaß des Gewebeverlusts war unabhängig vom Geschlecht sowie vom Alter, wobei jedoch eine große interindividuelle Variabilität herrschte.

In einer aktuellen Querschnittstudie von Kalpouzos et al. (2007), die mittels Voxelbasierter Morphometrie (VBM) Dichtereduktionen der grauen Substanz bei 45 gesunden Probanden im Alter zwischen 20 und 83 Jahren untersuchten, ergab sich ein ähnliches Bild. Auch hier zeigten sich im frontalen sowie im parietalen Kortex die größten altersabhängigen Dichtereduktionen, wohingegen die Atrophie im Hippocampus nur mäßig ausgeprägt war. Ein wichtiger Befund der Untersuchung von Kalpouzos et al. (2007) ist, dass das Volumen des frontalen Kortex linear mit dem Alter abnimmt, während das hippocampale Volumen bis zum Alter von etwas 60 Jahren relativ konstant bleibt und erst ab diesem Zeitpunkt bei gesunden Individuen in mäßigem Ausmaß abzunehmen beginnt. Kalpouzos et al. (2007) interpretieren ihre Ergebnisse gemäß der sogenannten „developmental hypothesis“, die zum ersten Mal von Grieve et al. (2005) aufgestellt wurde und besagt, dass in den Kortexregionen, die sich im Verlauf der Phylo- wie auch der Ontogenese am spätesten entwickeln (z.B. präfrontaler Kortex), die frühesten altersassoziierten pathologischen Veränderungen auftreten, während die Regionen, die sich zuerst entwickeln (z.B. Thalamus, Hippocampus) am resistentesten gegenüber Alterseffekten sind. Die Tatsache, dass der Hippocampus weitgehend intakt bleibt, ist möglicherweise auch durch die sogar noch im hohen Alter stattfindende und durch äußere Faktoren (z.B. körperliche

Aktivität/Ausdauersport, Gedächtnistraining) getriggerte neuronale Plastizität in dieser Hirnstruktur bedingt (Fabel & Kempermann, 2008; Mora, Segovia & del Arco, 2007; Waddell & Shors, 2008). Im Gegensatz zu den in der Studie von Resnick et al. (2003) beschriebenen, relativ unspezifischen Volumenminderungen der weißen Substanz, zeigten sich in einer aktuellen Untersuchung von Brickman et al. (2006) lokale altersassoziierte Veränderungen im Bereich des Frontal- und des Temporallappens, wobei das Ausmaß dieser Volumenreduktionen mit dem Grad der kognitiven Beeinträchtigung in neuropsychologischen Tests zu exekutiven Funktionen und Gedächtnisleistungen korrelierte. Über das Wesen der beschriebenen Volumenminderungen der weißen Substanz besteht noch Unklarheit. Möglicherweise handelt es sich dabei um eine Degeneration der Myelinscheiden, welche die Axone der Neurone umgeben, was eine Verringerung der Effizienz neuronaler Konnektivität oder sogar eine Diskonnektion neuronaler kortikaler Schaltkreise zur Folge haben könnte (Peters, 2002; Starkstein & Kremer, 2001).

#### 1.1.1.4 Neurofunktionelle Befunde

Die meisten funktionell-bildgebenden Studien, die den Einfluss gesunden Alterns auf die kortikale Aktivierung untersuchen, finden bei jungen und älteren Erwachsenen ähnliche Aktivierungsmuster, was bedeutet, dass die grundlegenden neuronalen Mechanismen bis ins hohe Alter erhalten bleiben (Grady, 2008). Trotz dieser Tatsache manifestieren sich jedoch einige Unterschiede, auf die im Folgenden näher eingegangen wird.

So deuten mehrere funktionell-bildgebende Studien darauf hin, dass die kortikale Aktivierung während der Bearbeitung kognitiver Aufgaben bei älteren Erwachsenen weniger asymmetrisch bzw. lateralisiert zu sein scheint als bei jüngeren, was von Cabeza, Anderson, Locantore und McIntosh (2002) in ihrem Modell als HAROLD („*Hemispheric Asymmetry Reduction in Old Adults*“) bezeichnet wird. Diese altersabhängige Asymmetriereduktion könnte entweder stattfinden, um so eine altersbedingte Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit zu kompensieren („Kompensationshypothese“) oder es könnte sich um eine altersbedingte geringere Differenziertheit bei der Rekrutierung spezifischer neuronaler Mechanismen handeln („Dedifferenzierungshypothese“). Um diese beiden Hypothesen zu testen, erfassten Cabeza et al. (2002) mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) die Aktivierung im präfrontalen Kortex bei jungen, gesunden sowie älteren, gesunden Erwachsenen

während des Abrufs kurz zuvor gelernter Wortlisten. Die älteren Erwachsenen wurden entsprechend ihrer Gedächtnisleistung beim Abruf der Wortlisten in zwei Gruppen aufgeteilt: eine Gruppe mit niedriger Gedächtnisleistung sowie eine Gruppe mit ähnlich hoher Gedächtnisleistung wie bei den jungen Erwachsenen. Die älteren Probanden mit niedriger Gedächtnisleistung rekrutierten ähnlich wie die jungen Erwachsenen rechtshemisphärische präfrontale Areale, wohingegen bei den älteren Probanden mit hoher Gedächtnisleistung eine bilaterale präfrontale Aktivierung auftrat. Dieser Befund unterstützt die Kompensationshypothese, da ältere Erwachsene mit niedriger Gedächtnisleistung ähnliche kortikale Netzwerke rekrutieren wie junge Erwachsene, aber diese ineffizient nutzen, während bei älteren Erwachsenen mit hoher Gedächtnisleistung eine Kompensation der altersassoziierten Abnahme der Effizienz der neuronalen Verarbeitung durch eine Aktivierung zusätzlicher Kortexareale erfolgt. Eine altersabhängige Abnahme der neurofunktionellen Lateralisierung wurde auch für andere kognitive Funktionen wie beispielsweise das semantische Gedächtnis, die Wahrnehmung und die inhibitorische Kontrolle in mehreren funktionell-bildgebenden Studien nachgewiesen, wobei die Aktivierungsunterschiede zwischen jüngeren und älteren Probanden abhängig vom jeweiligen Aufgabentyp sowohl prozess- als auch regionsspezifisch sind (Cabeza, 2002).

Neben der Reduktion der funktionellen Lateralisierung zeigt sich in einigen Studien eine sogenannte „Überrekrutierung“ bestimmter Hirnareale. So tritt bei älteren Probanden in vielen Fällen eine stärkere und räumlich ausgedehntere Aktivierung auf als bei jüngeren, die während der Ausführung von Gedächtnisaufgaben im ventralen und dorsalen präfrontalen Kortex und während der Bearbeitung von Aufgaben, bei denen kognitive Kontrollprozesse wie z.B. Aufmerksamkeit erforderlich sind, in frontalen und parietalen Regionen lokalisiert ist (Grady, 2008). Hingegen ist während vieler kognitiver Aufgaben in medialen temporalen Arealen sowie im Okzipitallappen eine geringere Aktivierung beobachtbar.

Mögliche Ursachen für die genannten Veränderungen der Hirnaktivierung im Alter könnten Cabeza (2002) zufolge zum einen altersabhängige Veränderungen der kognitiven Architektur auf der Basis einer Verwendung alternativer kognitiver Prozesse bzw. Strategien sein (z.B. semantische Elaboration während der Enkodierung von episodischen Gedächtnisinhalten). So zeigte sich in einer Studie von Daselaar, Fleck, Dobbins, Madden und Cabeza (2006) die Auswirkung gesunden Alterns dahingehend, dass bei einer episodischen Gedächtnisaufgabe die Aktivierung im Bereich des

Hippocampus bei älteren Probanden im Vergleich zu jungen Probanden signifikant reduziert war, wohingegen die Aktivierung im Bereich des Gyrus parahippocampalis mit dem Alter signifikant anstieg. Wie an späterer Stelle (vgl. Punkt 1.3.2.2) noch genauer erörtert wird, ist der Hippocampus vor allem am aktiven Abruf von Gedächtnisinhalten beteiligt, während der Gyrus parahippocampalis bei Vertrautheitsurteilen aktiviert wird. Die reduzierte hippocampale Aktivierung ist nach Daselaar et al. (2006) durch die Beobachtung erklärbar, dass gesundes Altern vor allem den aktiven Abruf von Gedächtnisinhalten beeinträchtigt und es als Folge dessen vermehrt zu Vertrautheitsurteilen kommt, was sich in einer kompensatorisch erhöhten Aktivierung des Gyrus parahippocampalis widerspiegelt. Zum anderen könnten neurofunktionelle Veränderungen eine Veränderung der Architektur neuronaler Netzwerke widerspiegeln, was bedeutet, dass derselbe kognitive Prozess bei älteren Erwachsenen von der Aktivierung anderer Hirnareale begleitet wird als bei jüngeren Erwachsenen.

In einer Studie von Kalpouzos et al. (2007), in der 45 Probanden im Alter zwischen 20 und 83 Jahren eine radioaktive Tracersubstanz ( $^{18}\text{F}$ -Fluordesoxyglucose) injiziert und eine PET-Untersuchung „in Ruhe“, d.h. ohne Verwendung eines kognitiven Paradigmas, durchgeführt wurde, zeigte sich darüber hinaus im präfrontalen sowie im anterioren cingulären Kortex die größte altersabhängige Funktionsreduktion. Die funktionelle Integrität des anterioren Hippocampus, des Thalamus sowie des posterioren cingulären Kortex blieb hingegen am besten erhalten. Die Tatsache, dass der posteriore cinguläre Kortex im Rahmen gesunden Alterns zu den mit am wenigsten metabolisch beeinträchtigten Hirnregionen gehört, ist von besonderer Bedeutung, da in einer Vielzahl aktueller funktionell-bildgebender Studien gezeigt werden konnte, dass in dieser Struktur bereits in prodromalen Stadien einer Alzheimer-Demenz eine pathologisch reduzierte Aktivierung auftritt (Chetelat et al., 2003).

## **1.1.2 „amnesic Mild Cognitive Impairment“ (aMCI)**

### **1.1.2.1 Allgemeines**

Die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz beginnt in den meisten Fällen schleichend, wobei aktuelle Studien darauf hindeuten, dass neurodegenerative Prozesse wahrscheinlich bereits 20 bis 30 Jahre vor der Manifestation der klinischen Symptomatik einsetzen (Hampel & Blennow, 2004). Nach einer symptomfreien Phase kommt es zunächst zu subtilen kognitiven Defiziten, die jedoch noch nicht schwer

genug sind, als dass nach gängigen psychiatrischen Klassifikationssystemen wie ICD-10 (Dilling, Mombour & Schmidt, 2000) oder DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994) eine dementielle Erkrankung diagnostiziert werden kann (Wierenga & Bondi, 2007). Aufgrund der Tatsache, dass die Begriffe „gesundes Altern“ sowie „pathologisches Altern“ keine distinkten Kategorien darstellen, sondern die Endpunkte eines Kontinuums, dessen Übergänge fließend sind, ist es erforderlich, die Phase, die zwischen diesen beiden Endpunkten liegt, näher zu charakterisieren.

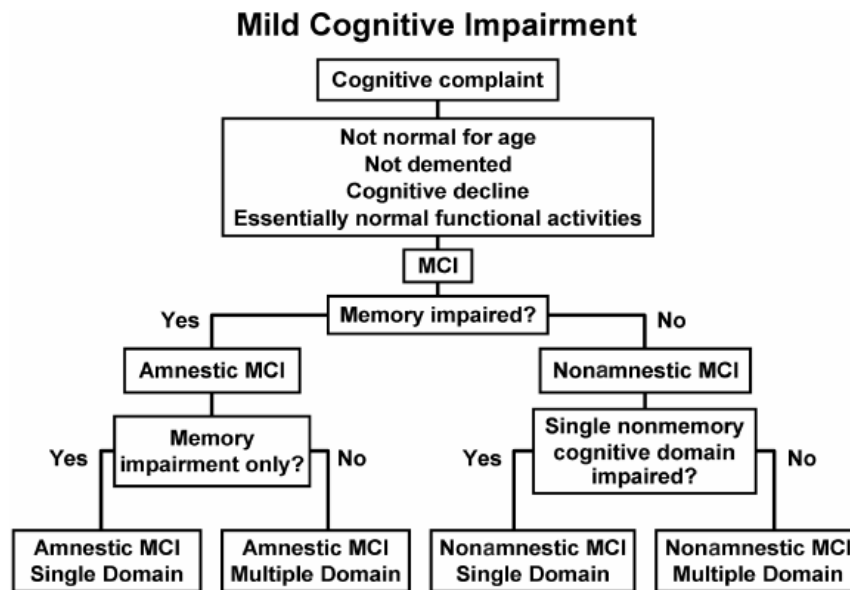
Während es für die klinische Diagnose einer Alzheimer-Demenz klare, weltweit akzeptierte diagnostische Richtlinien gibt, setzen sich klinische Forscher seit mehr als 40 Jahren mit dem Problem auseinander, die Grenzen „gesunden Alterns“ und die Charakteristika, die die Übergangsphase zwischen „gesundem Altern“ und „pathologischem Altern“ kennzeichnen, zu definieren (Golomb, Kluger & Ferris, 2004). Bereits im Jahr 1962 verwendete Kral die Bezeichnung „benign senescent forgetfulness“, um die leichten Gedächtnisdefizite einer Stichprobe von pflegebedürftigen, älteren Personen zu beschreiben. In der Folgezeit wurden weitere hypothetische Konstrukte entwickelt, wie beispielsweise „age associated memory impairment“ (AAMI; Crook et al., 1986), „age-consistent memory impairment“ (ACMI; Blackford & La Rue, 1989) und „late-life forgetfulness“ (LLF; Blackford & La Rue, 1989). Allen genannten Konstrukten gemeinsam war die Absicht, ältere Personen zu identifizieren, deren kognitive Leistungsfähigkeit verglichen mit den Werten junger Probanden, signifikant abgenommen hatte, wobei explizit davon ausgegangen wurde, dass die beobachteten Defizite durch gesunde Alterungsprozesse erklärbar und weitgehend stabil waren (Golomb et al., 2004). Dies bedeutet, dass keine weitere Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit in Richtung einer klinisch manifesten Demenz erwartet und die beschriebenen Konstrukte deshalb nicht als prodromale Stadien einer Demenz betrachtet wurden. Im Gegensatz dazu, wurden annähernd zur selben Zeit Konzepte entwickelt, deren Fokus mehr auf einer pathologischen Basis kognitiver Defizite im Alter lag. So entstanden klinische Ratingskalen wie beispielsweise die „Global Deterioration Scale“ (GDS; Reisberg, Ferris, de Leon & Crook, 1982), deren Ziel es war, kognitive Defizite bei Personen abzubilden, deren kognitive Leistungsfähigkeit sich zwischen normalen und demenzassoziierten Veränderungen befand. Auch der von Levy (1994) entwickelte Begriff „aging-associated cognitive decline“ (AACD) schloss Personen mit ein, deren Leistung unterhalb der Normdaten ihrer eigenen Altersgruppe lag.

Die Bezeichnung „mild cognitive impairment“ wurde von Reisberg, Ferris und de Leon (1988) sowie von Flicker, Ferris und Reisberg (1991) zum ersten Mal benutzt, um damit das Stadium 3 der *GDS* zu beschreiben. Im Jahr 1995 verwendeten Petersen et al. den Begriff „mild cognitive impairment“ (MCI) erstmals als eigenständige diagnostische Kategorie, die nicht auf eine klinische Ratingskala bezogen war. Eine MCI wurde von Petersen et al. (1995) bei Patienten diagnostiziert, bei denen die folgenden Kriterien erfüllt waren:

- das Vorliegen subjektiver Klagen über Gedächtnisprobleme
- bei objektiven Gedächtnistests liegen die Werte mindestens 1.5 Standardabweichungen unter den jeweiligen Altersnormen
- das allgemeine Funktionsniveau ist vollständig erhalten und es bestehen keine Beeinträchtigungen bei der Bewältigung von Aktivitäten des täglichen Lebens
- die diagnostischen Kriterien einer Demenz nach DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994) sind nicht erfüllt

In den folgenden Jahren wurde das MCI-Konzept weiter ausgearbeitet und hat sich mittlerweile im Gegensatz zu den bereits beschriebenen hypothetischen Konstrukten in der Forschung durchgesetzt und so zu einer Vereinheitlichung der verschiedenen, nebeneinander existierenden Begrifflichkeiten der 1980er und 1990er Jahren geführt (Golomb et al., 2004).

Die Heterogenität der im klinischen Kontext auftretenden Symptome von MCI-Patienten führte zu mehreren Revisionen des ursprünglichen Konzepts und veranlasste Petersen im Jahr 2004 dazu, vier Subtypen der MCI zu definieren: die „amnestische, single domain“, die „amnestische, multiple-domain“, die „nicht-amnestische, single-domain“ sowie die „nicht-amnestische, multiple-domain“ MCI (vgl. Abbildung 1.1).



**Abbildung 1.1:** Überblick über die verschiedenen MCI-Subtypen (entnommen aus Petersen, 2004, S. 190).

Nach Petersen (2004) ist der Subtyp „amnestische“ MCI (aMCI) durch Gedächtnisstörungen charakterisiert und prädisponiert die davon betroffenen Personen zur Entwicklung einer Alzheimer-Demenz. Im Gegensatz dazu liegt bei der „nicht-amnestischen“ MCI explizit keine Gedächtnisstörung vor, sondern es sind andere kognitive Domänen (z.B. visuosäumliche Fähigkeiten, exekutive Funktionen) beeinträchtigt. Die „nicht-amnestische“ MCI geht mit einem erhöhten Risiko der Entwicklung einer „non-Alzheimer“-Demenz (z.B. frontotemporale Demenz, vaskuläre Demenz) einher. „Single-domain“ bedeutet, dass eine isolierte Beeinträchtigung einer einzigen kognitiven Domäne zu beobachten ist, wohingegen bei der „multiple-domain“ MCI leichte Defizite in multiplen kognitiven Domänen auftreten. Aktuelle klinische Studien legen allerdings nahe, dass die Unterscheidung zwischen „single-domain“ und „multiple-domain“ eher artifizieller Natur ist, da Patienten im klinischen Alltag selten isolierte Defizite in einer einzigen kognitiven Domäne aufweisen (Kramer et al., 2006). Der Fokus der vorliegenden Arbeit liegt auf dem Subtyp aMCI, da dieser, wie bereits erwähnt, einen wesentlichen Risikofaktor für die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz darstellt, und die Demenz vom Alzheimer-Typ den größten Anteil aller Demenzarten ausmacht (Jellinger, 2006).

Im Jahr 2006 erfolgte durch Artero, Petersen, Touchon und Ritchie eine wichtige Revision der bis zu diesem Zeitpunkt geltenden diagnostischen Kriterien. Den revidierten Kriterien zufolge muss das allgemeine Funktionsniveau weiterhin erhalten

sein, wobei aber Beeinträchtigungen bei komplexeren Alltagsaktivitäten bestehen können. Diese Änderung hat wesentlich zu einer höheren diagnostischen Sensitivität und Spezifität des MCI-Konzepts beigetragen (Artero et al., 2006). Trotz entsprechender Bemühungen ist die Diagnose „MCI“ jedoch bis heute kein Bestandteil gängiger psychiatrischer Klassifikationssysteme (Petersen & O'Brien, 2006). Als Ursache gelten unter anderem methodische Kritikpunkte am MCI-Konzept. Zu nennen ist hier vor allem die Tatsache, dass es für die Diagnose einer MCI im Bereich der neuropsychologischen Diagnostik keine klaren diagnostischen Kriterien gibt. So existieren bis zum jetzigen Zeitpunkt keine allgemeinverbindlichen Testbatterien und Cutoff-Werte, was die Aussagekraft und Vergleichbarkeit unterschiedlicher MCI-Studien deutlich reduziert (Portet et al., 2006).

Die Prävalenz, d.h. Auftretenshäufigkeit, der MCI und ihrer Subtypen in der hauptsächlich betroffenen Altersgruppe (älter als 65 Jahre) variiert in aktuellen Studien in Abhängigkeit von den verwendeten diagnostischen Verfahren beträchtlich und wird mit 3 bis 29 Prozent angegeben (DeCarli, 2003; Ritchie, 2004). Zudem nimmt die Prävalenz mit zunehmendem Alter stark zu: während mit einem Alter von 65 Jahren lediglich sechs Prozent der Bevölkerung eine MCI aufweisen, erhöht sich dieser Prozentsatz bei einem Lebensalter von 75 Jahren auf 12 Prozent und von 85 Jahren auf immerhin 42 Prozent (Yesavage, O'Hara & Kraemer, 2002). Die Inzidenz, d.h. die jährliche Neuerkrankungsrate, wird auf 8 bis 58 Fälle pro 1000 Einwohner geschätzt (Ritchie, 2004).

Mehrere Studien, bei denen Follow-up-Untersuchungen durchgeführt und Konversionsraten, d.h. die Prozentsätze der aMCI-Patienten, die innerhalb des Follow-up-Zeitraumes eine klinisch manifeste Alzheimer-Demenz entwickelten, bestimmt wurden, bestätigen die Hypothese von Petersen (2004), dass aMCI-Patienten eine Hochrisikogruppe für die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz darstellen, und somit die Validität des MCI-Konzepts (Golomb et al., 2004). So lagen die jährlichen Konversionsraten vor der Revision der diagnostischen Kriterien bei 10 bis 15 Prozent (Petersen et al., 1999) und nach der Revision bei circa 28 Prozent (Schmidtke & Hermeneit, 2008), was die durch die Revision bewirkten Verbesserungen im Bereich der diagnostischen Spezifität widerspiegelt. Im Gegensatz dazu liegt die Konversionsrate gesunder Kontrollpersonen gleichen Alters lediglich bei etwa ein bis zwei Prozent (Petersen et al., 1999). Die Konversionsraten verdeutlichen die Tatsache, dass eine aMCI zwar einen wichtigen Risikofaktor, aber weder eine hinreichende noch

eine notwendige Voraussetzung für die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz darstellt. Die Beobachtung, dass nur ein gewisser Prozentsatz aller aMCI-Patienten im Laufe der Zeit eine Demenz entwickelt, lässt zudem vermuten, dass es sich bei der aMCI um ein heterogenes Störungsbild mit unterschiedlicher Ätiologie handelt (Ritchie, 2004).

#### 1.1.2.2 Neuropsychologische Befunde

Mehrere aktuelle Studien deuten darauf hin, dass die meisten aMCI-Patienten nicht nur Defizite im Bereich des Gedächtnisses aufweisen, sondern in multiplen kognitiven Domänen Beeinträchtigungen bestehen (Gualtieri & Johnson; Kramer et al., 2006). Im Folgenden wird detailliert auf diese Defizite eingegangen.

##### a) Visuoräumliche Fähigkeiten

Bis jetzt existieren nur wenige Studien, die visuoräumliche Leistungen bei aMCI-Patienten untersuchen. Die vorhandenen Studien deuten jedoch darauf hin, dass viele aMCI-Patienten Defizite in diesem Bereich aufweisen. So zeigten in einer Studie von Tippet, Blackwood und Farah (2002) aMCI-Patienten subtile Beeinträchtigungen in der visuellen Wahrnehmung (z.B. Beurteilung, ob zwei simultan präsentierte komplexe räumliche Figuren identisch sind), der mentalen Rotation und der visuellen Vorstellungsfähigkeit (z.B. Generierung mentaler Bilder), die unabhängig vom Ausmaß der Abnahme der globalen kognitiven Leistungsfähigkeit waren. Weiterhin waren übereinstimmend in mehreren Untersuchungen (deIpoli, Rankin, Mucke, Miller & Gorno-Tempini, 2007; Hort et al., 2007; Mapstone, Steffenella & Duffy, 2003) Beeinträchtigungen in den Bereichen räumliche Navigation sowie visuelle Bewegungswahrnehmung beobachtbar. Auch diese Beeinträchtigungen waren unabhängig von verbalen und nonverbalen Gedächtnisleistungen.

##### b) Gedächtnis

Implizite Gedächtnisleistungen sowie Kurzzeitgedächtnisleistungen, d.h. die kurzfristige, passive Abspeicherung von Informationen, scheinen bei aMCI-Patienten relativ gut erhalten zu sein (Perri, Serra, Carlesimo & Caltagirone, 2007). Hingegen weisen aMCI-Patienten deutliche Beeinträchtigungen im Bereich des episodischen Gedächtnisses auf (Petersen, 2004). Die Ursache dieser Defizite ist bis jetzt unklar und wird kontrovers diskutiert. So postulieren Hahn-Barma, Chamayou, Rogan, Sarazin und Dubois (2004), dass diese Beeinträchtigungen vor allem aus Problemen bei der

**Abspeicherung** und nicht der Enkodierung oder dem Abruf der zu lernenden Gedächtnisinhalte resultieren. Diese Vermutung basiert auf der Beobachtung, dass aMCI-Patienten beim freien Abruf von Gedächtnisinhalten deutliche Defizite aufweisen, wobei sie sich beim Abruf mit Hinweisreizen (sogenannter „cued recall“) nur geringfügig verbessern (z.B. Arnaiz & Almkvist, 2003; Bennett, Golob, Parker & Starr, 2006). Auch bei Wiedererkennungsaufgaben zeigen aMCI-Patienten einen hohen Anteil an falsch positiven (sogenannte „false alarms“) sowie falsch negativen (sogenannte „misses“) Antworten, was ebenfalls auf Defizite bei der Abspeicherung der zu lernenden Informationen hinweist (Hahn-Barma et al., 2004). So schnitten aMCI-Patienten in drei aktuellen Studien sowohl bei der Wiedererkennung visuoräumlicher als auch verbaler Gedächtnisinhalte signifikant schlechter ab als kognitiv unauffällige Kontrollpersonen vergleichbaren Alters (Barbeau et al., 2004; Bennett et al., 2006; Ritter, Despres, Monsch & Manning, 2006). Wäre bereits die **Enkodierung** von Gedächtnisinhalten beeinträchtigt, wie es beispielsweise oft bei depressiven Patienten der Fall ist, würde sich dies in reduzierten Kurzzeitgedächtnisleistungen widerspiegeln (Fossati, Coyette, Ergis & Allilaire, 2002). Die Ursache hierfür sind meist Aufmerksamkeitsdefizite, so dass die zu lernenden Informationen nur unvollständig wahrgenommen bzw. verarbeitet werden. Lägen lediglich Probleme beim **Abruf** vor, wären die Patienten beim freien Abruf von zu lernenden Informationen beeinträchtigt, wohingegen die Leistung beim Abruf mit Hinweisreizen sowie bei Wiedererkennungsaufgaben im Normbereich liegen würde. Das letztgenannte Muster tritt im Rahmen vieler neurologischer bzw. psychiatrischer Störungen (z.B. Depressionen, exekutive Dysfunktionen) sowie in geringerem Ausmaß auch beim gesunden Altern auf (Hahn-Barma et al., 2004).

Beleville, Sylvain-Roy, de Boysson und Menard (2008) sind der Ansicht, dass neben den schon diskutierten Problemen bei der Abspeicherung von Gedächtnisinhalten bereits eine beeinträchtigte Enkodierung kontextueller Informationen für die Defizite im Bereich des episodischen Gedächtnisses verantwortlich ist, was zu einer reduzierten Leistung beim freien Abruf und beim Abruf mit Hinweisreizen sowie beeinträchtigten Leistungen bei der Wiedererkennung und beim assoziativen Lernen führt.

Abschließend bleibt zu erwähnen, dass die Möglichkeit besteht, dass die bei aMCI-Patienten auftretenden Probleme im Bereich des episodischen Gedächtnisses zumindest zum Teil durch andere kognitive Defizite z.B. im Bereich der Aufmerksamkeit oder der Sprache verursacht werden (Arnaiz & Almkvist, 2003).

Auf Defizite im Bereich des semantischen Gedächtnisses wird unter Punkt 1.3.3.1 näher eingegangen.

c)      Aufmerksamkeitsleistungen und Arbeitsgedächtnis

Aktuellen Studien zufolge weisen aMCI-Patienten verglichen mit gesunden Kontrollpersonen gleichen Alters vor allem Defizite bei höheren Aufmerksamkeitsleistungen wie der geteilten Aufmerksamkeit sowie der kognitiven Flexibilität auf, wohingegen basale Aufmerksamkeitsaspekte wie beispielsweise die motorische Reaktion auf visuell oder auditiv präsentierte Reize am wenigsten beeinträchtigt erscheinen (Gualtieri & Johnson, 2005; Okonkwo, Wadley, Ball, Vance & Crowe, 2008). Außerdem schneiden aMCI-Patienten bei Arbeitsgedächtnisaufgaben signifikant schlechter ab als gesunde Kontrollprobanden (Economou, Papageorgiou, Karageorgiou & Vassilopoulos, 2007).

d)      Exekutive Funktionen

Im Bereich der exekutiven Funktionen manifestieren sich bei aMCI-Patienten neben den bereits beschriebenen Gedächtnisproblemen die größten Defizite (Kramer et al., 2006). So deuten mehrere Studien darauf hin, dass aMCI-Patienten bei der aktiven Inhibition von kontextuell irrelevanten Informationen deutlich beeinträchtigt sind (Wylie, Ridderinkhof, Eckerle & Manning, 2007; Traykov et al., 2007). Auf die Befunde zur kognitiven Flexibilität wurde bereits unter Punkt 1.1.2.2 c) eingegangen. Weiterhin schneiden aMCI-Patienten in den Bereichen Problemlösen und Metakognition signifikant schlechter ab als gesunde, altersgematchte Kontrollpersonen (Beverdort et al., 2007; Perrotin, Belleville & Isingrini, 2007). Unter Metakognition versteht man das Bewusstwerden sowie die internal ablaufende Überwachung („monitoring“) und Evaluation eigener kognitiver Prozesse wie beispielsweise den Abruf episodischer Gedächtnisinhalte durch das jeweilige Individuum.

1.1.2.3 Neurostrukturelle und neuropathologische Befunde

Patienten mit aMCI zeigen in der Regel bereits eine leicht ausgeprägte typische Alzheimerpathologie, welche pathologisch erhöhte Konzentrationen von Neurofibrillenknäueln und amyloiden Plaques sowohl im Kortex (Markesbery et al., 2006; Petersen et al., 2006) als auch im Liquor (Hansson et al., 2006), leichte regionale

Hirnatrophien (Chetelat et al., 2005; Du et al., 2001; Hämäläinen et al., 2007; Leube et al., 2008) sowie neurofunktionelle Auffälligkeiten umfasst (vgl. Punkt 1.1.2.4).

Morbus Alzheimer ist auf morphologischer Ebene durch zwei Formen neuropathologischer Veränderungen gekennzeichnet: extrazelluläre amyloide Plaques sowie intrazelluläre Neurofibrillenknäuel (Glabe, 2001; Goedert & Spillantini, 2006). Ein molekularer Pathomechanismus, der für die kombinierte Amyloidpathologie und Tauopathie bei Morbus Alzheimer ursächlich sein könnte, ist bislang jedoch nicht bekannt (Finckh, 2006)

Die **amyloiden Plaques** bestehen hauptsächlich aus sogenannten Amyloid- $\beta$ -Peptiden, welche von zwei Sekretasen ( $\beta$ - und  $\gamma$ -Sekretase) proteolytisch aus dem Amyloid-Vorläuferprotein (APP, „amyloid precursor protein“) herausgeschnitten werden (Shoji, Golde & Ghiso, 1992). Die Prozessierung von APP durch die beiden Sekretasen führt dazu, dass heterogene Amyloid- $\beta$ -Peptide mit variierender Länge von 34 bis 42 Aminosäuren entstehen, wobei jedoch hauptsächlich Peptide mit einer Länge von 40 Aminosäuren („A $\beta$ 40“; in etwa 90 Prozent aller Fälle) sowie von 42 Aminosäuren („A $\beta$ 42“; in etwa 5 Prozent aller Fälle) gebildet werden. Bei Morbus Alzheimer kommt es zu einer verstärkten Bildung von A $\beta$ 42, wobei die zugrundeliegenden molekularen Mechanismen derzeit noch unbekannt sind (Jellinger, 2006). A $\beta$ 40, aber vor allem A $\beta$ 42 aggregiert zu amyloiden Plaques von circa 0.2 mm Durchmesser, welche neurotoxische Eigenschaften besitzen und eine pathologische Kaskade, d.h. eine Sequenz pathogener Schritte initiieren. An deren Ende steht der Untergang der, die amyloiden Plaques umgebenden Neurone sowie ein daraus resultierendes Neurotransmitterdefizit (Lorenzo & Yankner, 1994; Younkin, 1998). Erwähnenswert ist, dass eine geringe Anzahl amyloider Plaques jedoch auch im Verlaufe des gesunden Alterungsprozesses auftritt (Beach, 2008).

Intrazelluläre **Neurofibrillenknäuel** werden durch gepaarte helikale Fragmente hyperphosphorylierten Tau-Proteins gebildet (Iqbal & Grundke-Iqbal, 2008). Dieses Protein stabilisiert normalerweise die Mikrotubuli des neuronalen Zytoskeletts. Unter Mikrotubuli versteht man röhrenförmige Proteinfilamente, die mitverantwortlich für die mechanische Stabilisierung der Zelle und ihrer äußeren Form sind, sowie für metabolische Transportprozesse innerhalb der Zelle. Ist das Tau-Protein hyperphosphoryliert und somit krankhaft verändert, kann es diese Funktion nicht mehr wahrnehmen, so dass das Zytoskelett der Neuronen zusammenbricht und das Tau-Protein zu unlöslichen Knäueln verklumpt. Eine Folge davon ist, dass die

Transportvorgänge innerhalb der Neurone gestört werden, was letztendlich zum Neuronenuntergang führt (Iqbal & Grundke-Iqbal, 2008; Mandelkow, Stamer, Vogel, Thies & Mandelkow, 2003). Der Auslöser der pathologischen Entartung des Tau-Proteins ist derzeit noch nicht bekannt. Die beschriebenen Neurofibrillenknäuel sind allerdings nicht nur typisch für Morbus Alzheimer sondern treten auch bei anderen Demenzarten wie beispielsweise der frontotemporalen Demenz auf (Goedert & Spillantini, 2006).

Die Ablagerung der amyloiden Plaques sowie der Neurofibrillenknäuel ist in frühen Erkrankungsstadien auf klar umschriebene Hirnareale beschränkt und dehnt sich während des Krankheitsverlaufs über den gesamten Neokortex aus, wobei das Muster der Ausdehnung durch die sogenannten „Braak-Stadien“ beschrieben wird (Braak & Braak, 1991). Die frühesten neuropathologischen Veränderungen treten demnach im entorhinalen Kortex des Gyrus parahippocampalis auf (Braak-Stadien I und II). Diese dehnen sich dann im Laufe der Zeit über den Hippocampus (Braak-Stadien III und IV) auf den gesamten Neokortex mit Ausnahme des okzipitalen Kortex aus (Braak-Stadien V und VI) (Jellinger, 2006). Durch Neuronenuntergang in den genannten Kortexarealen und eine zunehmende Diskonnektion kortiko-kortikaler Verbindungen kommt es im Krankheitsverlauf zur Manifestation der typischen alzheimerassoziierten kognitiven und behavioralen Symptome.

Aktuelle stereologische Post-mortem-Studien (Markesbery et al., 2006; Petersen et al., 2006) an aMCI-Patienten zeigen neuropathologische alheimertypische Veränderungen (d.h. verstärktes Auftreten von extrazellulären amyloiden Plaques sowie intrazellulären Neurofibrillenknäueln) in Strukturen des medialen Temporallappens, deren Ausmaß eine Zwischenstellung zwischen normalen altersbedingten Veränderungen und frühen pathologischen Veränderungen im Rahmen einer beginnenden Alzheimer-Demenz einnimmt und die überwiegend als Braak-Stadien II und III klassifiziert werden. Allerdings trat bei den neuropathologischen Befunden der einzelnen aMCI-Patienten eine deutliche Heterogenität auf, die vermuten lässt, dass es sich bei aMCI um ein heterogenes Störungsbild mit unterschiedlicher Ätiologie handelt (Petersen et al., 2006).

In einer aktuellen In-vivo-Längsschnittuntersuchung von Hämäläinen et al. (2007), bei der voxelbasierte Morphometrie (VBM) zum Einsatz kam, zeigten sich zum Zeitpunkt der Baseline-Messung zu Untersuchungsbeginn bei den aMCI-Patienten verglichen mit gesunden altersgematchten Kontrollpersonen signifikante Reduktionen

der Dichte der grauen Substanz im Bereich des medialen Temporallappens sowie in temporoparietalen und frontalen Kortexarealen. Zudem ergaben sich ebenfalls zum Zeitpunkt der Baseline-Messung zwischen den aMCI-Patienten, deren kognitiver Status über einen Zeitraum von 60 Monaten konstant blieb (sogenannte „Non-Konverter“), und den aMCI-Patienten, bei denen innerhalb dieses Zeitraums eine Konversion in eine klinisch manifeste Alzheimer-Demenz stattfand (sogenannte „Konverter“), folgende Unterschiede: die „Konverter“ zeigten verglichen mit den „Non-Konvertern“ signifikante Atrophien in linken temporoparietalen und posterior cingulären Kortexarealen sowie bilateral im Precuneus und einen statistisch allerdings nicht signifikanten Unterschied hinsichtlich der Dichte der grauen Substanz im Hippocampus.

Eine weitere VBM-Längsschnittstudie (Chetelat et al., 2005) kam zu ähnlichen Ergebnissen: hier zeigten die aMCI-Patienten, die innerhalb eines Zeitraumes von 18 Monaten eine Alzheimer-Demenz entwickelten, zum Zeitpunkt der Baseline-Messung verglichen mit den „stabilen“ aMCI-Patienten eine signifikante Dichtereduktion der grauen Substanz im Hippocampus, dem Gyrus parahippocampalis sowie im fusiformen und lingualen Gyrus. Sowohl die „Konverter“ als auch die „Non-Konverter“ wiesen nach 18 Monaten im Vergleich zur Baseline-Messung Dichtereduktionen auf, die den Temporallappen, den Gyrus parahippocampalis, orbitofrontalen und inferior parietale Areale sowie den linken Thalamus betrafen. Allerdings hatte bei den „Konvertern“ zu diesem Zeitpunkt eine signifikant stärkere Atrophie im Bereich des Hippocampus, des inferioren und mittleren temporalen Gyrus sowie des posterioren cingulären Kortex und des Precuneus stattgefunden als bei den „Non-Konvertern“.

Du et al. (2001) untersuchten den Einfluss pathologischen Alters auf das hippocampale Volumen und fanden heraus, dass aMCI-Patienten – verglichen mit gesunden Kontrollpersonen – eine Reduktion von 11 Prozent und Alzheimer-Patienten eine Reduktion von 27 Prozent des hippocampalen Volumens zeigten. Zudem korrelierte in einer aktuellen Studie von Leube et al. (2008) das Ausmaß der hippocampalen Atrophie bei aMCI-Patienten signifikant mit dem Grad der Beeinträchtigung bei Aufgaben, die verbale episodische Gedächtnisleistungen erfassen.

#### 1.1.2.4 Neurofunktionelle Befunde

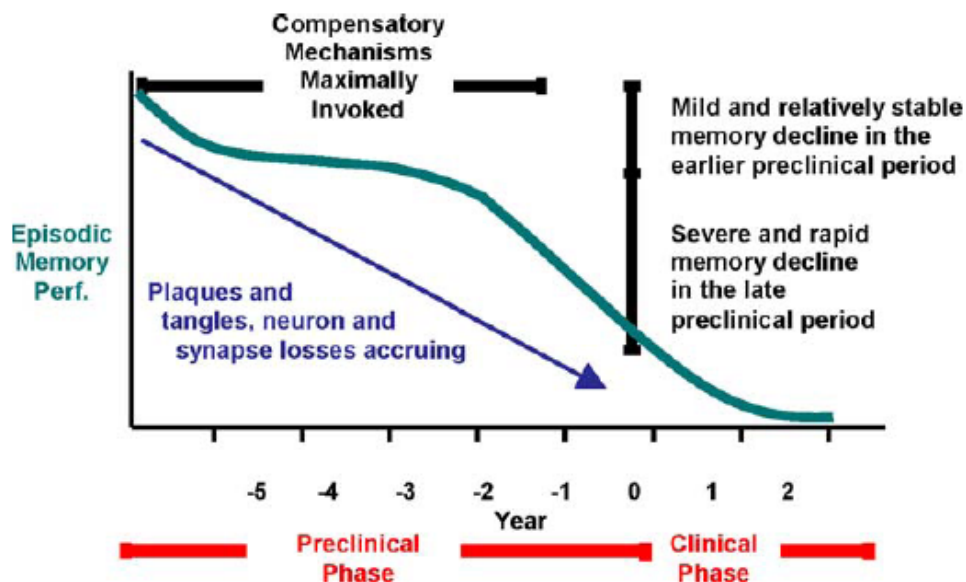
PET-Studien zufolge weisen aMCI-Patienten ein ähnliches Muster der kortikalen Aktivierung auf wie Patienten mit Morbus Alzheimer, nämlich eine charakteristische Reduktion des Glucosemetabolismus im Bereich des temporalen und parietalen

Assoziationskortex sowie im posterioren cingulären Kortex (Mielke et al., 1998; Berent, Giordani & Foster, 1999).

Bisher existieren nur wenige fMRT-Studien zu neurofunktionellen Veränderungen bei aMCI-Patienten. Da Gedächtnisprobleme eines der wichtigsten Merkmale einer aMCI darstellen, verwenden die meisten fMRT-Studien episodische Gedächtnisaufgaben als experimentelles Paradigma und fokussieren auf Areale des medialen Temporallappens (MTL), d.h. den Gyrus parahippocampalis sowie den Hippocampus. Die Gründe hierfür sind, dass diese Areale wesentlich an Gedächtnisfunktionen (vor allem episodisches Gedächtnis) beteiligt sind und zudem dort die frühesten pathologischen Veränderungen im Rahmen einer Alzheimer-Demenz stattfinden (vgl. Punkt 1.1.2.3 sowie Punkt 1.3.2.2). Die Befunde dieser fMRT-Studien sind jedoch widersprüchlich, da sie für aMCI-Patienten in Abhängigkeit von der Schwere der kognitiven Beeinträchtigung verglichen mit gesunden, altersgematchten Kontrollpersonen sowohl eine signifikant erhöhte (z.B. Dickerson et al., 2005; Hämäläinen et al., 2007; Miller et al., 2008) als auch eine signifikant reduzierte Aktivierung (z.B. Petrella et al., 2007) im Bereich des MTL berichten. Mehrere Studien (z.B. Bokde et al., 2006; Celone et al., 2006; Chetelat et al., 2003; Dickerson & Sperling, 2008; Ries et al., 2006) untersuchen zudem die Beziehung zwischen pathologisch veränderter Aktivierung im MTL-System und der Aktivierung funktionell verbundener Hirnregionen wie beispielsweise dem Precuneus, dem Gyrus fusiformis sowie dem posterioren cingulären Kortex. Auch hier zeigt sich abhängig von der jeweiligen Hirnregion und der Art der mit dem verwendeten experimentellen Paradigma assoziierten kognitiven Anforderungen entweder eine pathologische Hyper- oder eine Hypoaktivierung. Zudem war in einer Studie von Celone et al. (2006) bei aMCI-Patienten sowie bei Alzheimer-Patienten in frühen Erkrankungsstadien ein neokortikales Aufmerksamkeitsnetzwerk, das mediale und laterale parietale Regionen umfasst, signifikant stärker aktiviert als bei gesunden Kontrollpersonen vergleichbaren Alters.

Die Vertreter der sogenannten „Kompensationshypothese“ (Celone et al., 2006; Dickerson & Sperling, 2008; Wierenga & Bondi, 2007) versuchen, die genannten, zum Teil widersprüchlichen Befunde folgendermaßen zu erklären sowie zu einem kohärenten Gesamtbild zu integrieren: wenn alzheimerassoziierte neurodegenerative Prozesse (z.B. verstärkte Bildung von amyloiden Plaques sowie Neurofibrillenknäueln, Neuronenuntergang) voranschreiten, setzten im Gehirn kompensatorische Mechanismen

ein, welche zur Folge haben, dass aufgrund einer stärkeren und ausgedehnteren Aktivierung („Hyperaktivierung“) sowie der Rekrutierung zusätzlicher Hirnareale ein deutliches Absinken der kognitiven Leistungsfähigkeit zumindest für eine gewisse Zeit verhindert werden kann. Überschreitet das Ausmaß der stattfindenden neurodegenerativen Prozesse jedoch eine bestimmte Schwelle, sind die genannten kompensatorischen Mechanismen nicht mehr ausreichend und es manifestieren sich auf neuronaler Ebene eine pathologische Hypoaktivierung sowie auf kognitiver Ebene die für eine beginnende Alzheimer-Demenz typischen Defizite vor allem im Bereich des episodischen Gedächtnisses. Eine schematische Darstellung der aufgrund kompensatorischer neuronaler Prozesse nichtlinearen Abnahme episodischer Gedächtnisleistungen während der präklinischen Phase von Morbus Alzheimer findet sich in Abbildung 1.2.



**Abbildung 1.2:** Schematische Darstellung der nichtlinearen Abnahme des episodischen Gedächtnisses während der präklinischen Phase der Alzheimer-Demenz (entnommen aus Wierenga & Bondi, 2007, S. 128).

Im Zusammenhang mit funktionell-bildgebenden Untersuchungen erscheint es wichtig, darauf hinzuweisen, dass die bei aMCI-Patienten beobachtete Hypoaktivierung bestimmter Kortexregionen wie beispielsweise dem MTL oder dem posterioren cingulären Kortex möglicherweise zumindest zum Teil aus Gewebeverlust infolge einer Atrophie resultiert und diese somit eine konfundierende Variable darstellt (Golomb et al., 2004; Sandstrom et al., 2006). Allerdings vermuten Wierenga und Bondi (2007), dass funktionelle Auffälligkeiten strukturellen Veränderungen zeitlich vorausgehen,

weshalb fMRT ihrer Meinung nach ein vielversprechendes nicht-invasives Verfahren darstellt, um frühe und oftmals subtile neuropathologische Veränderungen im Rahmen neurodegenerativer Erkrankungen abzubilden.

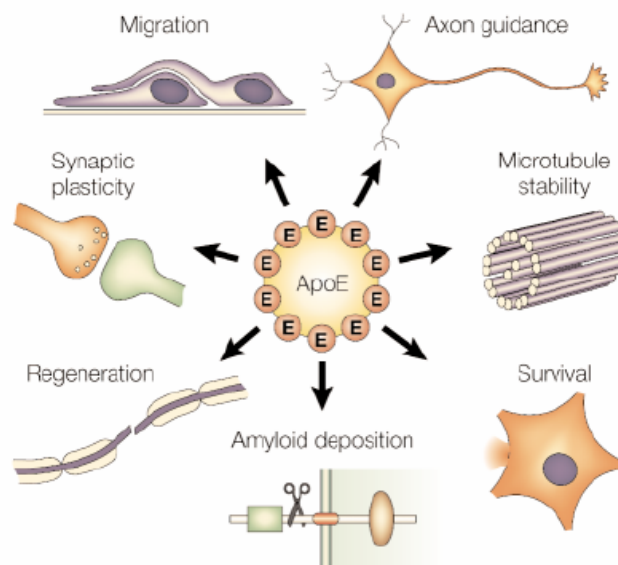
## **1.2 Neurogenetik: der genetische Risikofaktor ApoE epsilon4**

### **1.2.1 Charakterisierung und Funktion im menschlichen Organismus**

Das ApoE-Gen ist beim Menschen auf Chromosom 19 lokalisiert und wird aus drei in der Bevölkerung häufig vorkommenden Allelvarianten (epsilon2, epsilon3 und epsilon4) gebildet, welche für die Protein-Isoformen ApoE2, -E3 und -E4 kodieren (Tang & Gershon, 2003). Aufgrund des diploid angelegten menschlichen Genoms existieren sechs verschiedene Genotypen, drei homozygote (epsilon2/epsilon2, epsilon3/epsilon3, epsilon4/epsilon4) und drei heterozygote (epsilon2/epsilon3, epsilon2/epsilon4, epsilon3/epsilon4), wobei das Allel epsilon3 insgesamt am häufigsten vorkommt und die Normalform darstellt. So besitzen circa 77 Prozent der Bevölkerung mindestens ein epsilon3-Allel, während circa 16 Prozent mindestens ein epsilon4-Allel und lediglich etwa sieben Prozent mindestens ein epsilon2-Allel aufweisen (Gottlieb et al., 2005). Evolutionär betrachtet hat sich aus einer ursprünglich vorhandenen, dem epsilon4-Allel ähnlichen Sequenz, die epsilon3-Sequenz entwickelt, aus der dann die epsilon2-Sequenz hervorging (Finckh, 2006). Die drei genannten Isoformen unterscheiden sich lediglich an zwei Stellen in ihrer Primärstruktur, der Aminosäuresequenz, welche beim Apolipoprotein E (ApoE) aus insgesamt 299 Aminosäuren besteht. An diesen beiden Stellen, nämlich den Positionen 112 und 158, enthält ApoE2 die Aminosäuren Cystein/Cystein, ApoE3 die Aminosäuren Cystein/Arginin und ApoE4 die Aminosäuren Arginin/Arginin (Tang & Gershon, 2003). ApoE zählt zur Klasse der sogenannten Serumproteine, die am Transport, an der Ablagerung und dem Metabolismus von Cholesterin in der Peripherie (Leber, Nieren, Milz) und dem Gehirn beteiligt sind (Lane & Farlow, 2005). Man geht nach heutigen Erkenntnissen davon aus, dass sich die physiologischen Eigenschaften von ApoE je nachdem, welche Isoform vorliegt, in geringfügiger, jedoch bedeutsamer Weise unterscheiden.

Herz und Beffert (2000) vermuten, dass ApoE im Gehirn auf neuronaler Ebene mehrere Funktionen ausübt (vgl. Abbildung 1.3). So stellt es einen wichtigen Faktor für die Aufrechterhaltung der neuronalen Cholesterinhomöostase dar und ist an Regenerations- und Reparaturprozessen von Neuronen nach Zellschädigung beteiligt (Lane & Farlow, 2005; Teter, 2004). Außerdem fördert und lenkt ApoE die Aussprossung von neuronalen Axonen und Dendriten, weshalb eine eingeschränkte Funktion von ApoE synaptische Verbindungen beeinträchtigen und letztendlich zum Neuronenuntergang führen kann (Teter, 2004). Auch gibt es Hinweise darauf, dass

ApoE eine Rolle bei der neuronalen Migration und der synaptischen Plastizität spielt (Zhuo et al., 2000; Teter, 2004). Weiterhin hat ApoE einen Einfluss darauf, ob Amyloid- $\beta$ -Peptide metabolisiert werden oder zu amyloiden Plaques aggregieren (Lane & Farlow, 2005). Tierexperimentelle Studien mit transgenen Mäusen, bei denen aufgrund einer experimentell induzierten Genmutation vermehrt ApoE4 gebildet wird, zeigen zudem, dass ApoE4 zu einer Hyperphosphorylierung des Tau-Proteins führt und ApoE deshalb indirekt eine Rolle bei der Stabilisierung der Mikrotubuli des neuronalen Zytoskeletts spielt (Tesseur et al., 2000).



**Abbildung 1.3:** Überblick über neuronale Funktionen, an denen ApoE beteiligt ist (entnommen aus Herz & Beffert, 2000, S. 56).

### 1.2.2 ApoE und die Pathogenese von Morbus Alzheimer

Der genetische Faktor Apolipoprotein E epsilon4 (ApoE epsilon4) stellt neben dem Vorliegen einer aMCI sowie höherem Lebensalter einen der wichtigsten derzeit bekannten Risikofaktoren für die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz dar (Tang & Gershon, 2003).

Aus einer Reihe epidemiologischer Studien wird ersichtlich, dass ApoE epsilon4-Träger häufiger und früher an Morbus Alzheimer erkranken als Träger anderer Allelvarianten. Während in der Normalbevölkerung die Allelvariante epsilon4 in homozygoter Form bei lediglich ein bis zwei Prozent und in heterozygoter Form bei schätzungsweise 25 Prozent aller Personen vorliegt (Gottlieb et al., 2005), erhöht sich ihr Anteil innerhalb einer repräsentativen Stichprobe von Patienten, die an Morbus

Alzheimer erkrankt sind, auf 14 bzw. 36 Prozent (Blacker & Tanzi, 1998). Das Risiko eine Alzheimer-Demenz zu entwickeln wird zudem von der sogenannten „genetic dose“ beeinflusst (Corder et al., 1993). Dies bedeutet, dass das Erkrankungsrisiko beim Vorliegen eines epsilon4-Allels in heterozygoter Form deutlich niedriger ist als wenn das genannte Allel in homozygoter Form vorhanden ist. So beträgt das Lebenszeitrisko einer 65-jährigen Person an Morbus Alzheimer zu erkranken etwa neun Prozent, wenn kein epsilon4-Allel vorliegt, und erhöht sich bei epsilon3/epsilon4-Trägern auf 29 Prozent und bei epsilon4/epsilon4-Trägern auf 44 Prozent (Seshadri, Drachman & Lippa, 1995). Zudem existiert eine Interaktion zwischen dem ApoE-Genotyp und dem Geschlecht, die sich dahingehend äußert, dass der Faktor „weibliches Geschlecht“ einen eigenständigen weiteren Risikofaktor für die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz darstellt (McDowell, 2001). Dies spiegelt sich in dem Untersuchungsergebnis wider, dass beim Vorliegen eines epsilon4-Allels in homozygoter Form das Erkrankungsrisiko 65-jähriger Frauen 53 Prozent beträgt, wohingegen das Erkrankungsrisiko bei Männern gleichen Alters nur bei 35 Prozent liegt (Seshadri et al., 1995). Außerdem beginnt Morbus Alzheimer pro epsilon4-Allel etwa fünf bis neun Jahre früher, was bedeutet, dass Personen mit epsilon4/epsilon4 meist bereits im sechsten Lebensjahrzehnt erkranken (Blacker et al., 1997).

Die genannten Fakten machen allerdings auch deutlich, dass das Vorliegen eines ApoE epsilon4-Allels in hetero- oder homozygoter Form weder eine hinreichende noch eine notwendige Bedingung für die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz darstellt, da schätzungsweise die Hälfte aller Alzheimerpatienten kein derartiges Allel aufweist, aber trotzdem erkrankt (Tang & Gershon, 2003). Aufgrund dieser Tatsache sowie der Beobachtung, dass eine familiäre Vorbelastung, d.h. eine positive Familienanamnese für Morbus Alzheimer, das Erkrankungsrisiko um das 3.5-fache erhöht, auch ohne dass der genetische Risikofaktor ApoE epsilon4 vorliegt (Tang & Gershon, 2003), wird die Existenz weiterer Risikoallele anderer Gene vermutet, welche möglicherweise mit dem ApoE-Gen interagieren (Finckh, 2006). Eine Zwillingsstudie von Pedersen, Gatz, Berg und Johansson (2004) zur Inzidenz der Alzheimer-Erkrankung bei 662 Probandenpaaren im Alter zwischen 52 und 98 Jahren schätzte den Beitrag additiver genetischer Faktoren am Erkrankungsrisiko auf 48 Prozent, wobei die restlichen 52 Prozent durch Umweltfaktoren sowie individuelle Faktoren (z.B. Bildungsgrad, Lebensstil) erklärt werden konnten.

Der genaue Wirkmechanismus, durch den ApoE4 risikoe erhöhend wirkt und die Pathogenese von Morbus Alzheimer beeinflusst, ist bis jetzt noch nicht geklärt (Tang & Gershon, 2003). Nach Lane und Farlow (2005) ist ApoE4 mit erhöhten peripheren Lipidkonzentrationen sowie auf zerebraler Ebene mit einem verminderten Glukosemetabolismus, erhöhter Gliazellaktivität und Exzitotoxizität assoziiert, woraus entzündliche Prozesse und oxidativer Stress sowie ein weniger effektiver Abbau von Schwermetallen resultieren. Diese Faktoren könnten eine Kaskade pathogener Schritte initiieren, an deren Ende eine verstärkte Ablagerung von amyloiden Plaques und Neurofibrillenknäueln steht. Aktuelle Studien deuten jedoch darauf hin, dass nicht eine pathologische Wirkung des ApoE4, sondern der Ausfall wichtiger Schutzaufgaben von ApoE bei ApoE epsilon4-Trägern von entscheidender Bedeutung bei der Entwicklung einer Alzheimer-Demenz ist (Lane & Farlow, 2005).

### **1.2.3 Neuropsychologische Befunde**

#### **1.2.3.1 Gesunde Personen**

Den meisten Studien zufolge beeinflusst der genetische Risikofaktor ApoE epsilon4 in subtiler Weise die neuropsychologischen Leistungen gesunder, älterer Personen, deren kognitiver Status unauffällig ist und bei denen die diagnostischen Kriterien für eine MCI oder eine dementielle Erkrankung nicht erfüllt sind.

So schneiden ältere Personen, bei denen das epsilon4-Allel in homo- oder heterozygoter Form vorliegt, bei Aufgaben zum episodischen Gedächtnis signifikant schlechter ab als ältere Personen ohne dieses Allel, wobei heterozygote Genträger tendenziell geringere Defizite aufweisen als homozygote (Nilsson, Nyberg & Bäckman, 2002; Small, Rosnick, Fratiglioni & Bäckman, 2004). Hierbei scheinen sämtliche Aspekte episodischer Gedächtnisfunktionen, d.h. der freie Abruf, der Abruf mit Hinweisreizen sowie die Rekognition von gelernten Gedächtnisinhalten, geringfügig beeinträchtigt zu sein (Caselli et al., 2004; Zehnder et al., 2008). Einer aktuellen Studie von Schultz et al. (2008) zufolge waren ApoE epsilon4-Träger vor allem bei verbalen episodischen Gedächtnisleistungen beeinträchtigt, wohingegen das episodische Gedächtnis für visuoräumliche Inhalte weitgehend intakt erschien. Im Gegensatz dazu wiesen in einer Untersuchung von Adamson et al. (2008) ältere US-Piloten mit dem Genotyp ApoE epsilon4, die noch beruflich aktiv sowie körperlich gesund und kognitiv unauffällig waren, eine schlechtere Leistung beim Abruf visuoräumlicher Paarassoziationen auf, als Piloten ohne dieses Risikogen. Drei weitere Studien liefern

Hinweise darauf, dass Personen mit ApoE epsilon4 möglicherweise auch bei Arbeitsgedächtnisaufgaben (Parasuraman, Greenwood & Sunderland, 2002) sowie bei Tests zum prospektiven Gedächtnis (Driscoll, McDaniel & Guynn, 2005) und beim impliziten Lernen gegenüber Personen ohne ApoE epsilon4 beeinträchtigt sind (Negash et al. 2007).

Weitere Defizite manifestieren sich bei ApoE epsilon4-Trägern bei Aufgaben zur räumlichen Navigation (Berteau-Pavy, Park & Raber, 2007) sowie in den Bereichen exekutive Funktionen (Nilsson et al., 2006; Small et al., 2004) und Aufmerksamkeit. So zeigen Personen, die im Besitz eines epsilon4-Allels sind, Beeinträchtigungen bei geteilter Aufmerksamkeit (Rosen, Bergeson, Putnam, Harwell & Sunderland, 2002) und der flexiblen Ausrichtung des Aufmerksamkeitsfokus im Rahmen von sogenannten „set shifting“-Aufgaben (Greenwood, Sunderland, Friz & Parasuraman, 2000). Zudem weisen sie einer Untersuchung von O'Hara et al. (2008) zufolge eine – im Vergleich zu Personen ohne epsilon4-Allel – langsamere Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit auf.

Im Gegensatz zu den genannten Studien war in einer Untersuchung von Jorm et al. (2007) in verschiedenen Altersgruppen kein Effekt des ApoE-Genotyps auf eine der untersuchten kognitiven Domänen, nämlich episodisches Gedächtnis, Arbeitsgedächtnis, mentale Verarbeitungsgeschwindigkeit, Reaktionszeiten und Wortschatz nachweisbar. Caselli et al. (2004) fanden, wie bereits erwähnt, lediglich einen Einfluss des ApoE-Genotyps auf episodische Gedächtnisleistungen, wohingegen er auf sprachliche, visuoräumliche und exekutive Funktionen keine Auswirkung hatte.

Aufgrund der Tatsache, dass der Einfluss des ApoE-Genotyps auf die kognitive Leistungsfähigkeit vor allem bei älteren Probanden untersucht wurde, muss kritisch angemerkt werden, dass die beobachteten kognitiven Defizite möglicherweise im Rahmen einer beginnenden dementiellen Entwicklung auftraten, deren Symptome jedoch noch nicht ausgeprägt genug waren, als dass eine aMCI oder Morbus Alzheimer diagnostiziert werden konnten. In diesem Falle würde kein unabhängiger Effekt des ApoE-Genotyps auf gesunde, kognitiv unauffällige Personen existieren (Cherbuin, Leach, Christensen & Anstey, 2007).

#### 1.2.3.2 aMCI-Patienten

Es gibt bis zum jetzigen Zeitpunkt nur sehr wenige Studien, die den Einfluss des ApoE-Genotyps auf die kognitive Leistungsfähigkeit von Personen mit aMCI oder Morbus Alzheimer untersucht haben.

In einer Studie von Estevez-Gonzalez et al. (2004 a) unterschieden sich aMCI-Patienten mit ApoE epsilon4 hinsichtlich ihrer Gedächtnisleistungen in den Bereichen Arbeitsgedächtnis, deklaratives Gedächtnis (episodisches, semantisches und prospektives Gedächtnis) und implizites Gedächtnis (prozedurales Gedächtnis, Priming) nicht von aMCI-Patienten ohne diesen genetischen Risikofaktor. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Kleiman et al. (2006), die untersuchten, ob sich bei Alzheimerpatienten eine Auswirkung des ApoE-Genotyps auf den kognitiven Status zeigte.

Hingegen war in zwei aktuellen Studien (Albert, Blacker, Moss, Tanzi & McArdle, 2007; Ramakers et al., 2008) bei aMCI-Patienten mit dem Allel epsilon4 verglichen mit aMCI-Patienten ohne dieses Allel eine signifikant reduzierte Leistung beim Abruf episodischen Gedächtnismaterials beobachtbar. Zudem wiesen ApoE epsilon4-Träger in zwei weiteren Studien in den Bereichen exekutive Funktionen, Arbeitsgedächtnis und Aufmerksamkeitskapazität Beeinträchtigungen auf (Albert et al., 2007; Rosen et al., 2002).

### 1.2.4 Neurostrukturelle Befunde

#### 1.2.4.1 Gesunde Personen

Die Befundlage hinsichtlich der Frage, ob der ApoE-Genotyp einen bedeutsamen Einfluss auf das Volumen von Hirnstrukturen hat, die mit Morbus Alzheimer in Verbindung gebracht werden, ist uneinheitlich.

So liefern mehrere Studien (z.B. Burggren et al., 2008; Cherbuin et al., 2007; Jak, Houston, Nagel, Corey-Bloom & Bondi, 2007; Lind et al., 2006a; Wishart et al., 2006a) Hinweise darauf, dass auch bei körperlich gesunden und kognitiv unauffälligen Personen das Vorliegen eines ApoE epsilon4-Allels in hetero- oder homozygoter Form mit einem reduzierten Volumen von Strukturen des medialen Temporallappens (d.h. Hippocampus, Gyrus parahippocampalis, Amygdala) sowie einer insgesamt stärker ausgeprägten zerebralen Atrophie assoziiert ist, wobei sich auch hier ein sogenannter „genetic dose“-Effekt manifestiert. Dies bedeutet, dass die Atrophie bei homozygoten epsilon4-Trägern deutlich stärker ausgeprägt ist als bei heterozygoten. Zudem zeigte sich in einer aktuellen Studie von Lind et al. (2006a) der stärkste Effekt des ApoE-

Genotyps bei jüngeren Personen unter 65 Jahren. So unterschieden sich Probanden mit dem epsilon4-Allel bis zu diesem Alter signifikant hinsichtlich ihres hippocampalen Volumens von Probanden ohne dieses Allel, wohingegen sich dieser Unterschied bei älteren Probanden über 65 Jahre deutlich verringerte – möglicherweise aufgrund der Tatsache, dass ab diesem Alter auch bei den Probanden ohne den genetischen Risikofaktor ApoE epsilon4 eine stärkere hippocampale Atrophie stattfand, so dass der Unterschied zwischen den beiden Gruppen nicht mehr signifikant war. Lind et al. (2006a) postulieren, dass für den beobachteten Volumenunterschied zwei Faktoren ursächlich sein könnten: zum einen könnte bei Personen mit genetisch bedingt, erhöhtem Risiko für eine Alzheimer-Demenz schon im mittleren Lebensalter eine hippocampale Atrophie einsetzen. Zum anderen könnten epsilon4-Träger bereits von Kindheit an ein geringeres hippocampales Volumen aufweisen, welches sie als angeborener Vulnerabilitätsfaktor für die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz prädisponiert.

Im Gegensatz zu den beschriebenen Untersuchungsergebnissen ist in zwei aktuellen VBM-Studien (Cherbuin et al., 2008; Adamson et al., 2008) kein Effekt des ApoE-Genotyps auf neurostrukturellem Niveau nachweisbar. Cherbuin et al. (2008) verglichen zwei kognitiv unauffällige Probandengruppen mit und ohne den Genotyp ApoE epsilon4 im Alter zwischen 60 und 64 Jahren und fanden heraus, dass sich sowohl hinsichtlich des globalen Hirnvolumens als auch hinsichtlich des Volumens von Hippocampus und Amygdala zwischen den beiden Probandengruppen keine signifikanten Unterschiede ergaben. Auch bei Adamson et al. (2008; vgl. Punkt 1.2.3.1) waren in Abhängigkeit vom ApoE-Genotyp keine neurostrukturellen Unterschiede beobachtbar.

#### 1.2.4.2 aMCI-Patienten

Bis zum heutigen Zeitpunkt existieren nur wenige Studien, die sich mit dem Einfluss des ApoE-Genotyps auf das Volumen zerebraler Strukturen bei aMCI-Patienten beschäftigen, da der Fokus der meisten Studien entweder auf gesunden, sogenannten „asymptomatischen“ Probanden liegt oder aber auf Patienten mit einer bereits klinisch manifesten Alzheimer-Demenz.

Einer Metastudie von Cherbuin et al. (2007) zufolge ist bei aMCI-Patienten ein ähnlicher Effekt des ApoE-Genotyps beobachtbar wie bei gesunden, kognitiv unauffälligen Personen: auch innerhalb der Gruppe der aMCI-Patienten weisen

epsilon4-Träger eine stärkere kortikale Atrophie im Bereich des medialen Temporallappens (d.h. Hippocampus, Gyrus parahippocampalis, Amygdala) sowie ein signifikant vermindertes globales zerebrales Volumen auf. In einer Studie von Fleisher et al. (2005) zeigte sich außerdem folgende Interaktion des ApoE-Genotyps mit dem Faktor Geschlecht: während ältere weibliche aMCI-Patienten ein reduziertes hippocampales Volumen aufwiesen, wenn das ApoE epsilon4-Allel in heterozygoter oder homozygoter Form vorlag, war derselbe Effekt bei männlichen aMCI-Patienten nur bei homozygoten epsilon4-Trägern beobachtbar. Dies wurde von Fleisher et al. (2008) dahingehend interpretiert, dass sich der Genotyp ApoE epsilon4 bei Frauen insgesamt negativer auf das hippocampale Volumen auswirkt als bei Männern.

### **1.2.5 Neurofunktionelle Befunde**

#### **1.2.5.1 Gesunde Personen**

Mehrere PET-Studien (z.B. Reiman et al., 2005; Small et al., 1995) deuten darauf hin, dass bei asymptomatischen ApoE epsilon4-Trägern der Glucosemetabolismus im frontalen, temporalen, parietalen und cingulären Kortex gegenüber gesunden Personen, die diesen genetischen Risikofaktor nicht besitzen, signifikant vermindert ist. Auch hier zeigt sich – wie bereits auf neurostruktureller Ebene (vgl. Punkt 1.2.4.1) – ein „genetic dose“-Effekt, was bedeutet, dass homozygote epsilon4-Träger stärker betroffen sind als heterozygote (Reiman et al., 2005).

Die Befunde von fMRT-Studien, bei denen die mit der Ausführung verschiedener kognitiver Aufgaben assoziierte Hirnaktivierung analysiert wird, sind widersprüchlich, da sich abhängig von den jeweiligen kognitiven Anforderungen eine regional erhöhte oder verminderte ApoE-assoziierte Aktivierung zeigt. Als experimentelles Paradigma werden in den meisten Studien Arbeitsgedächtnisaufgaben oder Aufgaben zum episodischen Gedächtnis verwendet. Auf die Gründe hierfür wurde bereits unter Punkt 1.1.2.4 näher eingegangen. So wiesen in einer Studie von Wishart et al. (2006b) Probanden mit dem genetischen Risikofaktor ApoE epsilon4 bei einer Arbeitsgedächtnisaufgabe im Bereich des rechten dorsolateralen Kortex sowie bilateral im medialen frontalen sowie im parietalen Kortex eine signifikant stärkere Aktivierung auf als Probanden ohne diesen Risikofaktor, obwohl auf Verhaltensebene hinsichtlich der Performanz beim verwendeten experimentellen Paradigma keine Gruppenunterschiede beobachtbar waren. Auch in einer weiteren fMRT-Studie (Bondi et al., 2005) waren während einer episodischen Gedächtnisaufgabe bei epsilon4-Trägern

bilateral der Gyrus fusiformis sowie der rechte superiore parietale Kortex, der linke Gyrus frontalis medius und der mediale frontale Kortex signifikant stärker aktiviert als bei Probanden ohne dieses Allel. Während in den beiden zuvor genannten Studien Probanden mit einem durchschnittlichen Alter von etwa 70 Jahren teilnahmen, untersuchten Filbey, Slack, Sunderland & Cohen (2006) den Einfluss des ApoE-Genotyps bei jungen Probanden mit einem Durchschnittsalter von cirka 25 Jahren. Auch in dieser Studie war der Genotyp ApoE epsilon4 mit einer signifikant stärkeren Aktivierung in multiplen frontalen Arealen sowie dem rechten Gyrus parahippocampalis und dem rechten Gyrus cinguli assoziiert. Die in den genannten Studien beobachtbare Hyperaktivierung bei ApoE epsilon4-Trägern kann nach Wishart et al. (2006b) entweder als kompensatorische Überrekrutierung neuronaler Ressourcen interpretiert werden oder als angeborene funktionelle Auffälligkeit, welche aus einer geringeren Differenziertheit der Aktivierung oder aus einer verminderten neuronalen Inhibition resultiert.

Hingegen trat in einer Studie von Lind et al. (2006b) bei einer semantischen Kategorisierungsaufgabe eine ApoE epsilon4-assoziierte Hypoaktivierung im linken inferioren parietalen Kortex sowie bilateral im anterioren Cingulum auf. Ein „genetic dose“-Effekt manifestierte sich im inferioren parietalen Kortex dahingehend, dass die Aktivierung in dieser Region bei homozygoten epsilon4-Trägern deutlich geringer war als bei heterozygoten. Weiterhin zeigte sich bei Probanden mit dem Genotyp ApoE epsilon4 ein pathologisches Aktivierungsmuster im rechten Hippocampus. Während dieser bei Probanden ohne den genetischen Risikofaktor ApoE epsilon4 während der Enkodierung neuer Stimuli signifikant stärker reagierte als wenn bereits bekannte Stimuli gezeigt wurden, erfolgte bei den epsilon4-Trägern keine derartige Differenzierung der Aktivierung. Trivedi et al. (2006) fanden zudem eine pathologische ApoE epsilon4-assoziierte Hypoaktivierung im Hippocampus, ohne dass sich die Leistung der beiden Probandengruppen mit und ohne den genetischen Risikofaktor ApoE epsilon4 bei der verwendeten episodischen Gedächtnisaufgabe signifikant unterschied.

Zusammenfassend können die genannten Befunde dahingehend interpretiert werden, dass der genetische Risikofaktor ApoE zu einer veränderten Aktivierung in, mit Morbus Alzheimer assoziierten Hirnarealen, führt lange Zeit bevor sich charakteristische Symptome auf der kognitiven und Verhaltensebene manifestieren.

#### 1.2.5.2 aMCI-Patienten

Bis zum jetzigen Zeitpunkt existieren nur sehr wenige funktionell-bildgebende Studien, die selektiv den Einfluss des ApoE-Genotyps bei aMCI-Patienten untersuchen.

In einer PET-Studie von Mosconi et al. (2004) zeigten aMCI-Patienten, die den genetischen Risikofaktor ApoE epsilon4 besaßen, verglichen mit aMCI-Patienten ohne diesen Risikofaktor einen Hypometabolismus in alzheimerassoziierten Hirnarealen wie dem temporoparietalen und posterioren cingulären Kortex. Im Gegensatz dazu wiesen in einer fMRT-Studie von Dickerson et al. (2005) epsilon4-Träger eine tendenziell stärkere Aktivierung im Bereich des Gyrus parahippocampalis auf als aMCI-Patienten ohne den Genotyp epsilon4.

Einer der wichtigsten Befunde ist insgesamt die Beobachtung, dass sich der ApoE-Genotyp vor allem innerhalb der Gruppe der gesunden Probanden sowie in frühen, präklinischen Stadien der Alzheimererkrankung auf neuropsychologischer, neurostruktureller sowie neurofunktioneller Ebene auszuwirken scheint, wohingegen sein Einfluss in späteren Erkrankungsstadien geringer wird, da er möglicherweise durch das Ausmaß der bereits stattgefundenen neurodegenerativen Prozesse überlagert wird (Cherbuin et al., 2007).

## **1.3 Gesichterwahrnehmung und -erkennung**

### **1.3.1 Allgemeines**

#### **1.3.1.1 Visuoperzeption**

Bruce und Young veröffentlichten 1986 eine Theorie der Gesichterverarbeitung, die als das Ursprungsmodell in diesem Bereich angesehen werden kann und einen der einflussreichsten und umfassendsten Versuche kognitiv-psychologischer Modellierung der Wahrnehmung und Erkennung von Gesichtern darstellt. Die Autoren gehen in ihrem Modell davon aus, dass der mehrstufige Prozess der Gesichtererkennung die Verarbeitung verschiedener Informationscodes beinhaltet, welche verschiedene Informationsarten abbilden.

Die erste Prozessstufe stellt die **strukturelle Enkodierung** dar, während der die für individuelle Gesichter spezifische perzeptuelle Struktur verarbeitet wird. Im Rahmen der strukturellen Enkodierung erfolgt zunächst eine parallele und unabhängige Verarbeitung unterschiedlicher Informationen, wobei in einer letzten Verarbeitungsstufe detaillierte Einzelinformationen (z.B. über einzelne Gesichtselemente wie Augen, Nase und Mund) und globale konfigurale Informationen über das räumliche Verhältnis der Gesichtselemente zu einem einzigen strukturellen Code integriert werden. Dieser enthält die individuelle, invariante Struktur des jeweiligen Gesichts, die notwendig ist, um es situationsübergreifend von anderen Gesichtern unterscheiden zu können. Alle strukturellen Codes werden in der sogenannten **Gesichter-Rekognitions-Einheit** (*Face Recognition Unit*, FRU) gespeichert. Die FRU stellt einen visuell-perzeptuellen Langzeitspeicher für bekannte Gesichter dar und wird nur aktiviert, wenn ein bekanntes Gesicht gesehen wird. Obwohl die Verarbeitung individueller Gesichter bereits auf der Ebene der strukturellen Enkodierung abläuft, wird ein bekanntes Gesicht erst durch die Aktivierung der FRU als solches erkannt. Bruce und Young (1986) unterscheiden weiterhin zwischen identitätsunspezifischen und identitätsspezifischen semantischen Informationen. Identitätsunspezifische, visuell generierte semantische Informationen beinhalten sowohl dynamische, mimische Informationen wie beispielsweise den Gesichtsausdruck und Augen- sowie Lippenbewegungen als auch strukturelle Merkmale, die auf das Geschlecht, das Alter und die Rasse der Person schließen lassen. Identitätsspezifische Informationen enthalten hingegen verbal oder visuell vermittelte Informationen über eine Person (z.B. Beruf, Herkunft, sozialer Kontext). Alle identitätsspezifischen semantischen Informationen werden in **Personen-Identitäts-Knoten** (*Person Identity Nodes*, PIN's) gespeichert. Die PIN's stellen die

Verarbeitungsstufe dar, auf der ein vertraut erscheinendes Gesicht als das einer bestimmten, bekannten Person wahrgenommen wird. Die Aktivierung der PIN's erfolgt allerdings nicht nur über die Verarbeitung gesichtsspezifischer Merkmale, sondern multimodal, d.h. beispielsweise auch über den Geruch oder die Stimme einer Person. Dem Modell von Bruce und Young (1986) zufolge findet der Namensabruf erst nach der Aktivierung der PIN's statt. Die PIN's sind über die Einbindung in ein perzeptives System hinaus an ein kognitives System gebunden. Diese Verbindung stellt nach Bruce und Young (1986) eine interaktive Verknüpfung dar. Das kognitive System definiert sich als ein übergeordnetes Überwachungssystem und eine Steuerungszentrale für die Ausrichtung der Aufmerksamkeit, mit dessen Hilfe Gedächtnisinhalte gespeichert und abgerufen werden können. In Anlehnung an das Arbeitsgedächtnismodell der zentralen Exekutive von Baddeley (1986) hat dieses System eine ähnliche supervisorische Funktion beim Vergleichen und Erkennen von Gesichtern.

Fehlleistungen beim Gesichtererkennen können nach dem Modell von Bruce und Young (1986) also auf drei verschiedenen Verarbeitungsstufen auftreten. Zum einen könnte z.B. aufgrund einer fehlerhaften strukturellen Enkodierung der strukturelle Code der entsprechenden Gesichter-Rekognitions-Einheit (Schritt 1) nicht aktiviert werden. Zum anderen könnte bei erfolgreicher Aktivierung der Gesichter-Rekognitions-Einheit der semantische identitätsspezifische Personencode (Schritt 2) nicht entschlüsselt werden. Eine dritte Fehlleistung könnte bei erfolgreicher Aktivierung der Gesichter-Rekognitions-Einheit und des semantischen Personencodes eine Blockade im Namensabruf sein (Schritt 3).

Experimentelle Bestätigungen für dieses Modell finden sich in Reaktionszeituntersuchungen zu „Vertrautheitsentscheidungen“ im Gegensatz zu „PIN“-Entscheidungen (Young, McWeeny, Hay & Ellis, 1986). Weitere Evidenzen liefern neuropsychologische Studien zur apperzeptiven und assoziativen Prosopagnosie (De Renzi, Faglioni, Grossi & Nichelli, 1991). Bei der apperzeptiven Form ist der Patient unfähig, einzelne Gesichtselemente zu einem kohärenten Gesamteindruck zu integrieren und kann bei der Vorlage unterschiedlicher Gesichter keine Gleich-Verschieden-Urteile treffen, was einer Fehlleistung im Schritt 1 entspricht, da die von Bruce und Young (1986) hypothetisch angenommenen Gesichter-Rekognitions-Einheiten entweder nicht oder fehlerhaft aktiviert werden. Patienten mit assoziativer Prosopagnosie hingegen können zwar Gleich-Verschieden-Urteile fällen, sind aber nicht in der Lage zwischen bekannten und nicht bekannten Gesichtern zu differenzieren. Dies

kommt einer Störung im Schritt 2 (Zugriff auf Informationen aus dem Gedächtnis) nahe. Es gab in der Folgezeit mehrere Revisionen der beschriebenen Gesichterverarbeitungstheorie. So postulieren beispielsweise Campell, Brooks, de Haan und Roberts (1996), dass das Erkennen von Gesichtern und das Identifizieren von emotionalen Gesichtsausdrücken über getrennte, parallel verarbeitende Prozesskanäle erfolgen. Diese Annahme findet in verschiedenen klinischen Studien Bestätigung, in denen gezeigt werden konnte, dass Patienten, die bekannte Gesichter nicht identifizieren können, den Gesichtsausdruck der Gesichter trotzdem korrekt detektieren können (z.B. Duchaine, Parker & Nakayama, 2003; Mattson, Levin & Grafman, 2000; Nunn, Postma & Pearson, 2001). In eine ähnliche Richtung geht das sogenannte „dual route“-Modell (de Gelder & Rouw, 2001), welches annimmt, dass an der Gesichtererkennung zwei getrennte, jedoch miteinander interagierende Systeme, nämlich ein „Gesichter-Detektions“-System sowie ein „Gesichter-Identifikations“-System beteiligt sind. Während das erstgenannte System vor allem für die Verarbeitung perzeptueller Aspekte verantwortlich ist, ist das zuletzt genannte System als Teil des ventralen Objekterkennungssystems für die Wiedererkennung und Benennung der Gesichter bereits bekannter Personen zuständig.

#### 1.3.1.2 Semantisches Gedächtnis

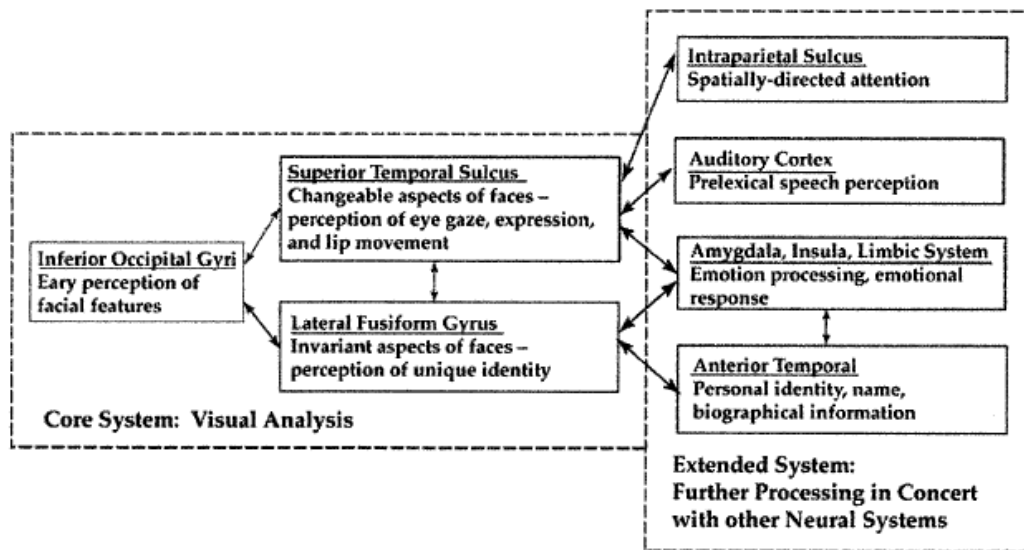
Das episodische Gedächtnis umfasst definitionsgemäß persönliche Erlebnisse bzw. Erfahrungen, die in einen zeitlichen, örtlichen und situativen Kontext eingebunden sind. Mehrfach gemachte Erfahrungen können jedoch auch generalisiert und zu Regeln bzw. Schemata abstrahiert werden. In diesem Fall werden die Kontexte zunehmend unbedeutend. Die typischen Inhalte dieses semantischen Gedächtnisses sind das Welt- und Faktenwissen (Moscovitch, Nadel, Winocur, Gilboa & Rosenbaum, 2006). Allerdings sind auch innerhalb des semantischen Gedächtnisses verschiedene Gedächtnisformen nicht immer eindeutig abgrenzbar. So haben Ereignisse aus den Medien (z.B. Nachrichten) zwar grundsätzlich den Charakter von Weltwissen, werden jedoch – ähnlich wie autobiographische Episoden – zu einem bestimmten Zeitpunkt erstmalig erfahren und haben somit einen räumlich und zeitlich distinkten Kontext. Beispielsweise ist es möglich, dass man sich an das semantische Faktum des Terrorattentats vom 11. September 2001 erinnert, gleichzeitig aber die episodische Erinnerung hat, wo man sich an diesem Tag aufhielt und wie man davon erfuhr (Westmacott, Black, Freedman & Moscovitch, 2004; Westmacott & Moscovitch, 2003).

Im Bereich des semantischen Gedächtnisses stellen Wissenstests, wie sie in Verfahren zur Intelligenzbestimmung vorkommen, die klassische Untersuchungsmethode dar. Einen weiteren Schritt in Richtung einer differenzierten Erfassung von semantischen Altgedächtnisleistungen stellt die Entwicklung von Verfahren zum Erinnern berühmter Ereignisse, berühmter Orte oder berühmter Personen dar. Das Erkennen berühmter Personen wird mit sogenannten „Famous Faces Tests“ überprüft. Bei diesen Tests werden Porträtfotos berühmter Personen aus verschiedenen Bereichen des öffentlichen Lebens präsentiert (Marslen-Wilson & Teuber, 1975; Milders, 2000; Rizzo, Venneri & Papagno, 2002; Squire, Haist & Shimamura, 1989). Aufgabe des Probanden ist es, die gezeigte Person zu benennen sowie zugehörige Informationen (z.B. Beruf) zu erinnern. Mit dem Test von Hennig-Fast, Fujiwara und Markowitsch (2008), dessen experimentelle Version in der vorliegenden Studie als Paradigma während der fMRT-Untersuchung verwendet wurde (vgl. Punkt 2.2.3), liegt jetzt erstmals ein deutschsprachiges Verfahren vor.

### **1.3.2 Neurostrukturelle und -funktionelle Korrelate**

#### **1.3.2.1 Gesichterverarbeitung**

Die Wahrnehmung und Rekognition menschlicher Gesichter aktiviert multiple, bilaterale kortikale Areale, wobei die Komplexität dieses ausgedehnten neuronalen Systems die Komplexität des kognitiven Prozesses der Gesichterverarbeitung widerspiegelt. Beim Menschen ist Gesichterwahrnehmung die mit am höchsten entwickelte perzeptuelle Fähigkeit und spielt daher eine wesentliche Rolle bei sozialen Interaktionen. Nach Haxby, Hoffman und Gobbini (2002) sind unterschiedliche kortikale Regionen für unterschiedliche, voneinander relativ unabhängige Aspekte der Gesichterverarbeitung zuständig (vgl. Abbildung 1.4). Da Gesichtererkennung einen Spezialfall der Objekterkennung darstellt, liegen die meisten dieser Regionen im Bereich der ventralen visuellen Verarbeitungsbahn.



**Abbildung 1.4:** Überblick über die Hirnareale, die an der Verarbeitung und Erkennung menschlicher Gesichter beteiligt sind (entnommen aus Haxby, Hoffman & Gobbini, 2002, S. 64).

Haxby et al. (2002) postulieren, dass das kortikale System der Gesichterverarbeitung aus einem sogenannten „Kernsystem“ (Core System) sowie aus multiplen weiteren Hirnarealen, die als „Extended System“ bezeichnet werden, besteht, wobei die Elemente dieser beiden Systeme reziprok miteinander verknüpft sind. Während das „Kernsystem“ für die visuelle Analyse zuständig ist, ist das „Extended System“ an der Verarbeitung von zusätzlichen Informationen (z.B. semantischer oder emotionaler Art), die durch die Betrachtung von Gesichtern gewonnen werden können, beteiligt.

Bestandteile des hierarchisch organisierten „Kernsystems“ sind klassische Gesichtsareale wie die „occipital face area“ (OFA) im lateralen okzipitalen Kortex, die „fusiform face area“ (FFA) im Gyrus fusiformis sowie eine Region im posterioren Bereich des Sulcus temporalis superior (STS), wobei Haxby et al. (2002) davon ausgehen, dass die OFA den Input für die parallel arbeitenden Areale FFA und STS liefert. Die Wahrnehmung von Gesichtern ruft konsistent in beinahe allen bisher durchgeführten funktionell-bildgebenden Studien eine bilaterale Aktivierung in einer lateralen Region des Gyrus fusiformis hervor, welche stärker ist als die Aktivierung, die entsteht, wenn andere objekthafte Stimuli (z.B. Gebäude, Bäume) gezeigt werden. Diese Region wurde von Kanwisher, McDermott und Chun (1997) als „**fusiform face area**“ bezeichnet, wobei ihre funktionellen Charakteristika bis heute kontrovers diskutiert werden. Kanwisher et al. (1997) postulierten, dass die FFA ein von Geburt an

vorhandenes Modul darstellt, dass auf Gesichtsverarbeitung spezialisiert ist und selektiv nur durch visuellen Input in Form von Gesichtern aktiviert wird. Diese Theorie wurde unter anderem durch die Befunde von tierexperimentellen Einzelzellableitungsstudien in Frage gestellt, bei denen sich herausstellte, dass die Neurone in der FFA zwar maximal auf Gesichter, jedoch submaximal auch auf andere Objekte reagieren (Rolls, 2007). Gauthier, Skudlarski, Gore und Anderson (2000) stellten zudem die Hypothese auf, dass es sich bei der FFA um eine Kortexregion handelt, deren Aktivierung stark durch visuelle Expertise beeinflusst wird. Gauthier et al. (2000) konnten in diesem Zusammenhang zeigen, dass die Amplitude der Aktivierung in der FFA als Reaktion auf die Darbietung von Objektkategorien wie Vögeln oder Autos bei sogenannten „Experten“, d.h. Personen mit Expertise bei der Erkennung dieser Kategorien, stärker ansteigt als bei Personen ohne Expertise. Allerdings war die Amplitude der Aktivierung bei den Experten für die beiden genannten Kategorien immer noch niedriger als wenn Gesichter als Stimuli gezeigt wurden, was vermuten lässt, dass der Grad der Spezialisierung der FFA nicht absolut, sondern relativ ist. Eine biologisch-phylogenetische Erklärung für diese Beobachtung könnte sein, dass die FFA im Rahmen der Stimulusdetektion vor allem auf biologisch relevante Stimuli wie die Gesichter von Artgenossen anspricht, da diese für das Überleben des jeweiligen Individuums von besonderer Bedeutung sind. Zudem reagiert die FFA auf berühmte Gesichter nicht stärker als auf nicht berühmte, weshalb Kanwisher und Yovel (2006) postulieren, dass in der FFA im Rahmen eines sogenannten „bottom-up“ Prozesses eine perzeptuelle, invariante Repräsentation von Gesichtern stattfindet, wohingegen semantische Informationen, die beispielsweise zur Wiedererkennung berühmter Personen führen, erst auf einer höheren Ebene der ventralen visuellen Bahn verarbeitet werden. Ende der 90er Jahre des letzten Jahrhunderts wurden mittels funktionellbildgebender Studien noch zwei weitere Gesichtsareale entdeckt. Zum einen die sogenannte „**occipital face area**“, welche an einer sehr frühen Stufe der ventralen Bahn angesiedelt und für die basale Verarbeitung gesichtsspezifischer Merkmale zuständig ist (Halgren et al., 1999; Rossion et al., 2003). Zum anderen ein gesichtsspezifisches Areal im **Sulcus temporalis superior**, das im Gegensatz zur FFA an der Verarbeitung von sich verändernden, dynamischen Aspekten von Gesichtern wie beispielsweise Gesichtsausdruck, Augen- und Lippenbewegungen beteiligt ist (Hoffman & Haxby, 2000; Puce et al., 1998).

Im sogenannten „Extended System“ werden mit Gesichterverarbeitung assoziierte zusätzliche Informationen verarbeitet. So findet beispielsweise in Arealen des limbischen Systems wie der Amygdala und in der Insula die Verarbeitung von emotionalen Gesichtsausdrücken (z.B. Angst, Ekel) statt sowie von emotionalen Reaktionen, die das jeweilige Gesicht beim Betrachter hervorruft (z.B. Sicherheit, Bedrohung) (Haxby et al., 2002). Bei bekannten Gesichtern werden zudem im Rahmen des Abrufs zugehöriger semantischer Informationen sowie des Namens der gezeigten Personen Areale des medialen Temporallappens aktiviert (vgl. Punkt 1.3.2.2). Aktuelle tierexperimentelle Studien an Makaken, bei denen Einzelzellableitungen zum Einsatz kamen, deuten zudem auf die Existenz eines gesichtsspezifischen Areals im orbitofrontalen Kortex hin, welches möglicherweise den Endpunkt der ventralen visuellen Bahn darstellt und dessen Neuronen selektiv auf die Identität individueller Gesichter reagieren (Rolls, 2007). Funktionell-bildgebende Studien (Pourtois, Schwartz, Seghier, Lazeyras & Vuilleumier, 2005) lassen vermuten, dass ein dazu homologes Areal beim Menschen im Bereich des inferioren frontalen Kortex lokalisiert ist.

#### 1.3.2.2 Semantisches Gedächtnis

Beim Abruf von Inhalten aus dem Langzeitgedächtnis spielt tierexperimentellen Untersuchungen sowie Läsionsstudien und neurofunktionellen Studien am Menschen zufolge der mediale Temporallappen (MTL) – bestehend aus dem Hippocampus sowie dem Gyrus parahippocampalis – eine bedeutsame Rolle (Moscovitch et al., 2006). Mehrere aktuelle Studien deuten darauf hin, dass der MTL nicht nur am Abruf von episodischen, sondern auch von semantischen Gedächtnisinhalten beteiligt ist (Manns, Hopkins & Squire, 2003; Ryan, Cox, Hayes & Nadel, 2008). Es wird angenommen, dass bei Abrufprozessen eine hemisphärenspezifische Lateralisierung existiert, wobei autobiographisch-episodische Informationen eher rechtshemisphärische temporo-frontale Areale aktivieren, wohingegen der Abruf semantischer Informationen durch homologe Regionen der linken Hemisphäre gesteuert wird. Diese zuerst von Tulving, Kapur, Craik, Moscovitch und Houle (1994) in PET-Studien bei gesunden Personen festgestellte Hemisphärenspezifität wurde inzwischen vielfach bestätigt (z.B. Fink et al., 1996; Fletcher & Henson, 2001). Weitere Untersuchungen (Brown & Aggleton, 2001; Daselaar, Fleck & Cabeza, 2006; Yonelinas et al., 2002) legen nahe, dass der Hippocampus benötigt wird, wenn Rekognitionsaufgaben den bewussten Abruf semantischer Information erfordern, während die Aktivierung des Gyrus

parahippocampalis mit dem Ausmaß der unbestimmten Vertrautheit eines Objekts korreliert. Einen wichtigen Inhalt des semantischen Gedächtnisses stellt das Wissen über berühmte Personen und damit zusammenhängend deren Wiedererkennung dar. In mehreren aktuellen fMRT-Studien (Bernard et al., 2004; Daselaar, Fleck & Cabeza, 2006; Denkova, Botzung & Manning, 2006; Douville et al., 2005; Elfgrén et al., 2006) aktivierte die Präsentation der Gesichter berühmter Personen bei gesunden Probanden unterschiedlichen Alters Areale des MTL, wobei der explizite Abruf der Namen der Personen mit Aktivierung im Hippocampus assoziiert war, wohingegen Vertraurtheitsurteile ohne Namensabruf zu Aktivierung im Gyrus parahippocampalis führten.

### **1.3.3 Veränderungen bei gesundem und pathologischem Altern**

#### **1.3.3.1 Neuropsychologische Befunde**

Bis zum jetzigen Zeitpunkt existieren keine Studien, welche die Fragestellung untersuchen, ob und in welcher Weise sich gesunde Alterungsprozesse auf das Wissen über berühmte Personen und die Fähigkeit, diese wiederzuerkennen und ihren Namen korrekt abzurufen, auswirken. Aufgrund der Tatsache, dass die Rekognition berühmter Personen im Bereich des semantischen Gedächtnisses anzusiedeln ist und eine sogenannte „kristallisierte“ Fähigkeit darstellt (vgl. Punkt 1.1.1.2), ist allerdings davon auszugehen, dass sich in diesem Bereich keine negativen Effekte gesunden Alterns zeigen und die Fähigkeit zur Rekognition und Benennung berühmter Personen während des Erwachsenenalters relativ konstant bleibt oder sogar mit dem Alter noch zunimmt.

Hingegen deutet eine Vielzahl aktueller neuropsychologischer Studien darauf hin, dass bereits in präklinischen Stadien einer Alzheimer-Demenz, welche durch das hypothetische Konstrukt der aMCI abgebildet werden, neben den bereits seit vielen Jahren bekannten Defiziten im Bereich des episodischen Gedächtnisses auch Störungen semantischer Gedächtnisfunktionen vorliegen, wobei das Wissen über bekannte bzw. berühmte Personen besonders vulnerabel scheint (Ahmed, Arnold, Thompson, Graham & Hodges, 2008; Joubert et al., 2008; Thompson, Graham, Patterson, Sahakian & Hodges, 2002; Vogel, Gade, Stokholm & Waldemar, 2005). Mögliche Ursachen hierfür sind die Tatsachen, dass Gesichter im Gegensatz zu anderen Objekten eine vergleichsweise hohe perzeptuelle Komplexität und eine starke intrakategoriale Ähnlichkeit aufweisen und dass jedes individuelle Gesicht mehr oder weniger willkürlich mit einem bestimmten Namen verknüpft ist, wobei die Vielzahl der

individuellen Gesichter und Namen zu einer viel höheren Anzahl von Gesichter-Namen-Assoziationen führt als dies bei anderen Objektkategorien wie beispielsweise Gebäuden oder berühmten Plätzen der Fall ist (Werheid & Clare, 2007). Zudem konnte in einer Follow-up-Studie von Estevez-Gonzalez et al. (2004 b) anhand der Leistung bei der Benennung der Gesichter berühmter Personen zwischen denjenigen aMCI-Patienten differenziert werden, die innerhalb eines Zeitraumes von zwei Jahren eine klinisch manifeste Alzheimer-Demenz entwickelten, und denen, deren kognitiver Status weitgehend stabil blieb.

Die Ursachen für die Beeinträchtigungen bei der Benennung berühmter Personen bei aMCI-Patienten sind bislang unklar. Gemäß des psychologischen Modells der Gesichterverarbeitung von Bruce und Young (1986; vgl. Punkt 1.3.1.1) sind Defizite sowohl bei der strukturellen Enkodierung, d.h. der perzeptuellen Verarbeitung, als auch beim Zugriff auf das semantische Wissen oder beim Namensabruf denkbar. Die meisten Forscher (z.B. Dudas et al., 2005; Werheid & Clare, 2007) sind der Ansicht, dass nicht perzeptuelle Defizite sondern vielmehr sowohl der Verlust personenspezifischen Wissens als auch Störungen beim Namensabruf für die beobachteten Defizite ursächlich sind.

Hinsichtlich einer differentiellen Auswirkung des ApoE-Genotyps auf die Rekognition berühmter Personen existieren bis zum jetzigen Zeitpunkt keine neuropsychologischen Studien.

#### 1.3.3.2 Neurofunktionelle Befunde

Es gibt bis jetzt nur sehr wenige Studien, welche sich mit den Auswirkungen gesunden bzw. pathologischen Alterns auf die funktionelle Integrität kortikaler Areale bei der Wahrnehmung und Erkennung von Gesichtern beschäftigen. Untersuchungen zum Effekt des ApoE-Genotyps in diesem Zusammenhang fehlen bis zum heutigen Zeitpunkt gänzlich.

Gesunde Alterungsprozesse waren während der Bearbeitung einer sogenannten „face-matching“-Aufgabe, bei der die Probanden während jeden Trials entscheiden sollten, ob zwei simultan präsentierte Gesichter identisch waren, mit einer Zunahme der Aktivierung im Bereich des lateralen frontalen Kortex sowie mit einer zusätzlichen Rekrutierung eines Areals im medialen frontalen Kortex assoziiert (Leinsinger et al., 2007).

Pathologische Alterungsprozesse manifestierten sich bei einer Studie von Bokde et al. (2006), dahingehend, dass das Vorliegen einer aMCI – ebenfalls während einer „face-matching“-Aufgabe – die funktionelle Konnektivität des rechten Gyrus fusiformis mit visuellen sowie medialen frontalen Arealen beeinträchtigte.

## 1.4 Fragestellung und Hypothesen

Es folgt zunächst ein kurzer Überblick über die verwendeten Methoden sowie das experimentelle Paradigma. Unmittelbar im Anschluss daran, wird auf die Fragestellungen bzw. Hypothesen eingegangen, welche sich aus den bisher veröffentlichten Untersuchungen für die vorliegende Arbeit ergeben.

An der Studie nahmen insgesamt 75 Probanden teil, welche die folgenden fünf experimentellen Gruppen bildeten: junge gesunde Probanden, ältere gesunde Probanden ohne Genotyp ApoE epsilon4, ältere gesunde Probanden mit Genotyp ApoE epsilon4, „amnesic mild cognitive impairment“ (aMCI)-Patienten ohne Genotyp ApoE epsilon4 und aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon4. Mit allen Probanden wurde sowohl eine ausführliche neuropsychologische Testbatterie als auch eine fMRT-Untersuchung durchgeführt. Die **neuropsychologische Testbatterie** beinhaltete Tests zu visuoperzeptiven Fähigkeiten, zu verbalen und nonverbalen episodischen Gedächtnisfunktionen, zum Arbeitsgedächtnis sowie zu basalen (Alertness) sowie höheren (kognitive Flexibilität) Aufmerksamkeitsleistungen. Während der **fMRT-Untersuchung** wurde ein sogenanntes „famous faces“-Paradigma durchgeführt, das eine experimentelle Abwandlung des *Famous Faces Tests* von Hennig-Fast et al. (2008) darstellt. Dieses bestand aus den Bedingungen „Gesichtererkennung“ und „Geschlechtsklassifikation“ sowie einer visuellen Kontrollbedingung, bei der unkenntlich gemachte Gesichter, sogenannte „scrambled faces“ präsentiert wurden. Während bei der Gesichtererkennungs-Bedingung von den Probanden eine explizite Beurteilung der Berühmtheit der gezeigten berühmten und nicht berühmten Personen, sowie in einem anschließenden Verhaltensexperiment auch der explizite Namensabruf gefordert wurde, war die Geschlechtsklassifikations-Bedingung so konzipiert, dass bei der Betrachtung der berühmten Personen ein Gefühl von Vertrautheit entstand, ohne dass ein willentlich gesteuerter expliziter Namensabruf stattfand. Außerdem wurden neurostrukturelle Unterschiede zwischen den genannten Probandengruppen mittels **Voxelbasierter Morphometrie** (VBM) analysiert. Eine ausführliche Darstellung der Charakteristika der Probandengruppen sowie der verwendeten Methodik erfolgt im Methodenteil.

Mit den genannten Methoden sollte untersucht werden, ob bzw. welchen Einfluss gesunde und pathologische Alterungsprozesse sowie der genetische Risikofaktor ApoE auf verschiedene Komponenten der kognitiven Leistungsfähigkeit sowie auf neurofunktionellem und neurostrukturellem Niveau haben. Zudem

interessierte, welche differentielle Rolle Areale des medialen Temporallappens sowie klassische Gesichtsareale bei der Wahrnehmung und Erkennung der Gesichter berühmter und nicht berühmter Personen spielen. Somit ergaben sich für die vorliegende Arbeit die folgenden Fragestellungen bzw. Hypothesen:

## **1. Neuropsychologie**

a) Ein Effekt gesunder Alterungsprozesse sollte sich dahingehend äußern, dass die älteren, gesunden Probanden im Vergleich zu den jungen, gesunden Probanden bei Aufgaben zur Erfassung von episodischen Gedächtnisleistungen, Arbeitsgedächtnis, visuoperzeptiven Fähigkeiten sowie der basalen (Alertness) und höheren (kognitive Flexibilität) Aufmerksamkeitsfunktionen signifikant beeinträchtigt sind. Hingegen sollte bei semantischen Gedächtnisaufgaben wie dem Abruf der Namen der, im Rahmen des „famous faces“-Paradigmas präsentierten, berühmten Personen keine altersassoziierte Leistungsminderung beobachtbar sein.

b) Pathologisches Altern, welches durch das hypothetische Konstrukt der aMCI abgebildet wird, sollte sich negativ sowohl auf episodische als auch auf semantische Gedächtnisfunktionen auswirken. Zudem sollten aMCI-Patienten Beeinträchtigungen bei Arbeitsgedächtnisleistungen sowie subtile Defizite bei visuoperzeptiven Fertigkeiten aufweisen. Im Bereich der Aufmerksamkeitsfunktionen sollten vor allem höhere aufmerksamkeitsgesteuerte Prozesse wie beispielsweise die kognitive Flexibilität gestört sein, wohingegen sich bei basalen Aufmerksamkeitsfunktionen keine Unterschiede zwischen der Gruppe der gesunden, älteren Probanden und der Gruppe der aMCI-Patienten manifestieren sollten.

c) Ob der ApoE-Genotyp sowohl bei kognitiv unauffälligen Personen als auch bei aMCI-Patienten eine Auswirkung auf die kognitive Leistungsfähigkeit hat, wird kontrovers diskutiert. Falls ein differentieller Effekt beobachtbar sein sollte, sollte er sich vor allem im Bereich des episodischen Gedächtnisses sowie im Bereich höherer Aufmerksamkeitsfunktionen (z.B. kognitive Flexibilität) manifestieren.

d) Bezogen auf die Verhaltensdaten des verwendeten „famous faces“-Paradigmas sollten die Ergebnisse bisheriger Studien (z.B. Ahmed et al., 2008; Estevez-Gonzalez et

al., 2004 b; Joubert et al., 2008; Thompson et al., 2002; Vogel, Gade, Stockholm & Waldemar, 2005), die bei aMCI-Patienten signifikante Defizite bei der Erkennung und Benennung berühmter Personen fanden, replizierbar sein. Zudem sollten anhand des Musters der kognitiven Einbußen bei den verwendeten, neuropsychologischen Verfahren Rückschlüsse darüber möglich sein, ob die Beeinträchtigungen der aMCI-Patienten durch perzeptuelle Defizite oder durch Störungen anderer, höherer kognitiver Funktionen (z.B. Gedächtnis, exekutive Funktionen) verursacht werden.

## **2. fMRT**

a) Mithilfe des während der fMRT-Untersuchung durchgeführten „famous faces“-Paradigmas sollte es möglich sein, die Befunde bisheriger fMRT-Studien (z.B. Bernard et al., 2004; Denkova, Botzung & Manning, 2006; Douville et al., 2005; Elfgrén et al., 2006) zur Gesichterwahrnehmung und -erkennung zu replizieren. Insbesondere sollten durch das Paradigma bei Gesunden klassische Gesichtsareale wie der Gyrus fusiformis aktiviert werden, um so die Validität des Paradigmas zu gewährleisten. Zudem sollte das Paradigma zu einer signifikanten Aktivierung von Arealen des MTL führen, da dort die frühesten pathologischen Veränderungen im Rahmen einer Alzheimer-Demenz auftreten (Jellinger, 2006) und deshalb auf diesen Arealen ein wichtiger Fokus der vorliegenden Arbeit liegt.

b) Bestimmte interessierende Hirnareale, sogenannte ROI's („Regions Of Interest“), sollten in unterschiedlicher Weise an unterschiedlichen Aspekten des Prozesses der Gesichterwahrnehmung und -erkennung beteiligt sein. Aufgrund der Tatsache, dass sich der Gyrus fusiformis auf einer niedrigen Stufe der ventralen visuellen Verarbeitungsbahn befindet und deshalb vor allem an der perzeptuellen Analyse beteiligt ist (Kanwisher & Yovel, 2006), ist davon auszugehen, dass er unabhängig von den kognitiven Anforderungen der jeweiligen Versuchsbedingung durch berühmte und nicht berühmte Gesichter gleichermaßen stark aktiviert wird. Weiterhin besteht, basierend auf den Arbeiten von Kanwisher und Yovel (2006) sowie von Rolls (2007), die Vermutung, dass der Gyrus fusiformis durch reale menschliche Gesichter stärker aktiviert wird als durch sogenannte „scrambled faces“. Bei den Arealen des medialen Temporallappens sollte sich basierend auf bisherigen Untersuchungsbefunden (z.B. Elfgrén et al., 2006) folgende funktionelle Dissoziation

ergeben: der Hippocampus sollte stärker während der Gesichtererkennungs-Bedingung, bei der die aktive Wiedererkennung der präsentierten Personen gefordert wird, aktiviert sein, wohingegen der Gyrus parahippocampalis während der Geschlechtsklassifikations-Bedingung, bei der es zu impliziten Vertrauheitsurteilen kommt, eine stärkere Aktivierung aufweisen sollte. Zudem sollten beide Areale als Folge der höheren Anforderungen an Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsprozesse stärker auf die Präsentation berühmter als nicht berühmter Personen reagieren. Hingegen sollte es sowohl im Hippocampus als auch im Gyrus parahippocampalis während der visuellen Kontrollbedingung, für deren Ausführung keine Gedächtnisprozesse erforderlich sind, zu keinem bedeutsamen Aktivierungsanstieg kommen. Die Aktivierung des posterioren cingulären Kortex sollte in Abhängigkeit von den motivationalen Anforderungen und der Aufgabenschwierigkeit bei der Gesichtererkennungs-Bedingung am höchsten und bei der visuellen Kontrollbedingung am niedrigsten ausgeprägt sein. Zudem sollte die Präsentation berühmter Gesichter in diesem Areal zu einer stärkeren Aktivierung führen als die Präsentation der Gesichter unbekannter Personen.

c) Es soll weiterhin überprüft werden, ob ältere, gesunde Probanden bei der Bearbeitung des „famous faces“-Paradigmas ein anderes Muster der kortikalen Aktivierung aufweisen als junge, gesunde Probanden. Insbesondere interessiert in diesem Zusammenhang die Frage, ob es bei älteren Personen zu einer Reduktion der funktionellen Lateralisierung gemäß des von Cabeza et al. (2002) aufgestellten HAROLD-Modells, sowie zu einer kompensatorischen Überrekrutierung insbesondere frontaler und parietaler Areale, welche für kognitive Kontrollprozesse sowie Aufmerksamkeitssteuerung zuständig sind, kommt. Zudem soll untersucht werden, ob die älteren Probanden möglicherweise in alzheimerassoziierten Arealen wie dem Hippocampus und dem Gyrus parahippocampalis funktionelle Auffälligkeiten im Sinne einer kompensatorischen Hyper- oder einer Hypoaktivierung zeigen.

d) Eine Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit bei semantischen Gedächtnisaufgaben wie z.B. dem „famous faces“-Paradigma im Rahmen einer aMCI sollte sich in einer, im Vergleich zu gesunden, älteren Personen veränderten, zerebralen Aktivierung bei aMCI-Patienten widerspiegeln. In diesem Zusammenhang sollten aMCI-Patienten insbesondere in Hirnarealen wie dem Hippocampus, dem Gyrus parahippocampalis sowie dem posterioren cingulären Kortex, welche bereits während sehr früher

Erkrankungsstadien einer Alzheimer-Demenz pathologische Auffälligkeiten zeigen, Aktivierungsveränderungen (d.h. eine pathologische Hyper- oder Hypoaktivierung) aufweisen.

e) Weiterhin soll untersucht werden, ob und wenn ja, welchen Effekt der ApoE-Genotyp auf die Hirnaktivierung während der Bearbeitung des experimentellen „famous faces“-Paradigmas hat.

### **3. VBM**

a) Der Einfluss gesunden Alterns sollte gemäß der „developmental hypothesis“ (Grieve et al., 2005) vor allem zu Dichteminderungen der grauen Substanz im Bereich des präfrontalen Kortex führen, wohingegen in den Arealen des medialen Temporallappens nur eine geringfügige Atrophie auftreten sollte.

b) Gemäß der Befunde aktueller VBM-Studien (z.B. Hämäläinen et al., 2007) sollten aMCI-Patienten Dichteminderungen in temporoparietalen sowie frontalen Kortexarealen aufweisen. Aufgrund der Hypothese, dass aMCI in vielen Fällen ein präklinisches Stadium der Alzheimer-Demenz darstellt und Veränderungen auf neurofunktioneller Ebene den pathologischen strukturellen Veränderungen vorausgehen (Wierenga & Bondi, 2007), sollte bei aMCI-Patienten insgesamt jedoch nur eine mäßig ausgeprägte Atrophie beobachtbar sein.

c) Ob der ApoE-Genotyp einen bedeutsamen Effekt auf die Dichte der grauen Substanz hat, ist umstritten. Die vorliegende Studie soll deshalb untersuchen, ob bei ApoE epsilon4-Trägern subtile Dichterduktionen in Arealen wie dem MTL auftreten, die als Zeichen einer genetisch bedingten erhöhten Vulnerabilität für die Entwicklung von Morbus Alzheimer interpretiert werden können.

## 2 Methoden

### 2.1 Stichprobenbeschreibung

#### 2.1.1 Rekrutierung und Auswahl der Probanden

Die vorliegende Studie wurde bezüglich der Durchführung aller verwendeten Verfahren (neuropsychologische Diagnostik, Apolipoprotein E (ApoE) Genotypisierung, fMRT) von der Ethikkommission der Universität Regensburg geprüft und genehmigt (vgl. Anhang A).

Es nahmen insgesamt 75 Probanden teil, die fünf experimentelle Gruppen bildeten: junge gesunde Probanden, ältere gesunde Probanden ohne Genotyp ApoE epsilon4, ältere gesunde Probanden mit Genotyp ApoE epsilon4, „amnesic mild cognitive impairment“ (aMCI)-Patienten ohne Genotyp ApoE epsilon4 und aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon4.

Die Stichprobe der jungen gesunden Probanden bestand aus Psychologiestudenten, die sich zur Teilnahme an der Studie freiwillig im Rahmen der Teilnahme an Forschungsprojekten während des Studiums meldeten. Die Rekrutierung der älteren gesunden Probanden sowie eines Teils der MCI-Patienten erfolgte mit Hilfe von Anzeigen in Lokalzeitungen der Stadt Regensburg, in denen ältere Personen gesucht wurden, die subjektiv Gedächtnisprobleme bei sich beobachteten (vgl. Anhang B) sowie mit Hilfe von Handzetteln, die in der Gedächtnisambulanz der Psychiatrischen Universitätsklinik Regensburg ausgelegt wurden (vgl. Anhang C). Der restliche Teil der MCI-Patienten wurde aus Patienten rekrutiert, die bereits ambulant in der Gedächtnisambulanz der Psychiatrischen Universitätsklinik Regensburg in Behandlung waren.

Mit allen Studienteilnehmern wurde vor der Teilnahme an der Studie ein telefonisches Interview durchgeführt (vgl. Anhang D), bei dem vorab über den Studienablauf informiert und mögliche Ausschlusskriterien erfragt wurden. So konnte sichergestellt werden, dass keiner der Teilnehmer zum Zeitpunkt der Studienteilnahme Medikamente (z.B. Psychopharmaka, Schmerzmittel) einnahm, die das zentrale Nervensystem beeinflussen. Weitere Ausschlusskriterien für alle Studienteilnehmer waren akute psychiatrische oder neurologische Erkrankungen, schwere körperliche Erkrankungen (z.B. Rheuma, Krebs) sowie Faktoren, die die Durchführung einer kernspintomographischen Untersuchung gefährdeten bzw. nicht möglich machten. Hierzu zählen Metallteile im oder am Körper (z.B. Herzschrittmacher), Atemprobleme

(z.B. Reizhusten), starkes Übergewicht, Klaustrophobie und das Vorliegen einer Schwangerschaft. Weitere Ausschlusskriterien waren ungenügende Kenntnisse der deutschen Sprache sowie Bedingungen, die eine informierte Einwilligung in die Studienteilnahme ausschlossen (z.B. Geschäftsuntüchtigkeit, Bestehen einer gesetzlichen Betreuung).

Um eine primäre Minderbegabung ausschließen zu können, wurden nur Probanden in die Studie aufgenommen, die keine Sonderschule besucht hatten und im *Wortschatztest WST* (Schmidt & Metzler, 1992) einen verbalen IQ von mindestens 85 erreichten.

Zur Abklärung der aktuellen psychischen Verfassung mussten alle Probanden zwei psychiatrische Fragebögen, das *Beck-Depressions-Inventar BDI II* (Hautzinger, Bailer, Worall & Keller, 1995) und die *Symptom-Checkliste SCL-90-R* (Franke, 1995) beantworten. Voraussetzung für die Studienteilnahme war ein unauffälliges Antwortprofil in beiden Fragebögen. Um eine ähnliche Zusammensetzung der experimentellen Gruppen hinsichtlich der Händigkeit gewährleisten zu können, mussten alle Probanden einen Fragebogen zur Händigkeit (Chapman & Chapman, 1987) ausfüllen.

Für die Stichproben der älteren gesunden Probanden und der aMCI-Patienten diente darüber hinaus der kognitive Status, der mittels der Subtests der neuropsychologischen Testbatterie *CERAD-NP* (Morris et al., 1989) erfasst wurde, als wichtiges Ein- bzw. Ausschlusskriterium. Da der Fokus der vorliegenden Arbeit auf „amnesic MCI“ liegt, die wesentlich durch Gedächtnisprobleme charakterisiert ist, wurde ein besonderes Gewicht auf die Leistung in den Gedächtnissubtests bzw. -variablen gelegt. Die Cut-off-Werte wurden in Anlehnung an Arbeiten von Petersen (2004) sowie von Portet et al. (2006) definiert. Als in der *CERAD-NP* nicht beeinträchtigt und somit kognitiv unauffällig wurden Probanden betrachtet, deren z-Werte in allen Subtests höchstens eine Standardabweichung (SD) unter der entsprechenden Alters-, Geschlechts- und Bildungsnorm lagen. Als kognitiv beeinträchtigt wurden Probanden klassifiziert, wenn ihre z-Werte in mindestens einem der vier Gedächtnissubtests bzw. -variablen „Wortliste Gedächtnis“, „Wortliste abrufen“, „Wortliste wiedererkennen, Diskriminabilität (%)“ sowie „Savings Wortliste (%)“ mindestens 1.5 SD unter der entsprechenden Alters-, Geschlechts- und Bildungsnorm lagen. Aktuelle Studien ergaben, dass diese Tests bzw. Variablen der *CERAD-NP* am besten zwischen gesunden Personen und Patienten mit „amnesic MCI“

differenzieren (Schreiber, Ackl, Sonntag & Zihl, 2005; Karrasch, Sinervä, Grönholm, Rinne & Laine, 2005). Da bei „amnesic MCI“ sowohl selektiv Defizite im Bereich des Gedächtnisses vorliegen können („amnesic MCI single domain“) als auch neben Gedächtnisdefiziten Beeinträchtigungen in weiteren kognitiven Domänen bestehen können („amnesic MCI multiple domain“) (Artero, Petersen, Touchon & Ritchie, 2006), wurden die Leistungen in den übrigen *CERAD-NP*-Subtests bei der Klassifikation in die Kategorie „kognitiv beeinträchtigt“ nicht berücksichtigt. Personen, deren Testprofil keiner der beiden Kategorien eindeutig zugeordnet werden konnte, da ihre z-Werte bei den oben erwähnten vier Gedächtnissubtests bzw. -variablen im Bereich von -1.49 bis -1.01 SD unter den Alters-, Geschlechts- und Bildungsnorm lagen, wurden von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen. Gleiches gilt für Probanden, deren z-Werte in mindestens einem der *CERAD-NP*-Subtests unter einem Cut-off-Wert von -3.0 SD lagen, da bei diesen Probanden nicht mehr von einer „leichten“ kognitiven Beeinträchtigung ausgegangen werden konnte.

Bei der Gruppe der jungen, gesunden Probanden wurde kein *CERAD-NP* durchgeführt, da dieser speziell für ältere Personengruppen zur Erfassung von neuropsychologischen Symptomen einer Alzheimer-Demenz konzipiert wurde und deshalb für junge Probanden zwischen 19 und 30 Jahren keine Normdaten existieren.

Eine „amnesic MCI“ (aMCI) wurde letztendlich diagnostiziert, wenn neben den bereits spezifizierten Auffälligkeiten in der neuropsychologischen Testbatterie *CERAD-NP* die revidierten diagnostischen Kriterien nach Artero, Petersen, Touchon und Ritchie (2006) erfüllt waren. Diese lauten folgendermaßen:

- Vorliegen subjektiver Klagen über Gedächtnisprobleme entweder von der betroffenen Person selbst oder von Angehörigen der betroffenen Person
- die diagnostischen Kriterien einer Demenz nach DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994) oder ICD-10 (Dilling, Mombour & Schmidt, 2000) sind nicht erfüllt
- eine mit objektiven Testverfahren nachgewiesene schlechtere Gedächtnisfunktion
- die Beeinträchtigung muss über „normale“ altersassoziierte Veränderungen hinausgehen
- das allgemeine Funktionsniveau ist (noch) erhalten, aber zunehmende Schwierigkeiten bei der Bewältigung komplexerer Alltagsaktivitäten

Im Anhang (vgl. Anhang E) sind exemplarisch die *CERAD-NP*-Testprofile einer gesunden, kognitiv unauffälligen Kontrollperson sowie einer Probandin mit aMCI dargestellt. Bei einem großen Teil der älteren Personen, die sich aufgrund subjektiv wahrgenommener Gedächtnisprobleme auf die Zeitungsannoncen hin gemeldet hatten, konnten diese Probleme mit den verwendeten neuropsychologischen Verfahren, d.h. der *CERAD-NP* nicht objektiviert werden. Sofern bei diesen Personen keine Ausschlusskriterien vorlagen und das *CERAD-NP*-Testprofil unauffällig war, wurden sie der gesunden Kontrollgruppe zugeordnet.

Weiterhin wurde bei allen älteren Probanden eine Apolipoprotein E (ApoE) Genotypisierung vorgenommen, um den genetischen Status zu bestimmen. Lag die Allelvariante „epsilon4“ in hetero- oder homozygoter Form vor, wurden die Probanden in die Gruppe „mit Genotyp ApoE epsilon4“ eingeschlossen. Probanden, bei denen die Allelvarianten „epsilon2“ und „epsilon3“ in homo- oder heterozygoter Form vorlagen, wurden der Gruppe „ohne Genotyp ApoE epsilon4“ zugeordnet. Bei der Gruppe der jungen, gesunden Kontrollpersonen wurde aus ethischen Gründen auf eine Genotypisierung verzichtet.

In Abhängigkeit vom Alter, dem kognitiven sowie dem genetischen Status erfolgte die Einteilung in die bereits erwähnten fünf experimentellen Gruppen, nämlich junge gesunde Probanden, ältere gesunde Probanden ohne Genotyp ApoE epsilon4, ältere gesunde Probanden mit Genotyp ApoE epsilon4, aMCI-Patienten ohne Genotyp ApoE epsilon4 und aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon4.

Zudem wurde bei allen älteren Probanden die familiäre Vorbelastung bezüglich dementieller Erkrankungen erfragt. Als familiär vorbelastet galten Studienteilnehmer, deren Eltern oder Großeltern mit einem Alter von unter 80 Jahren an einer Alzheimer-Demenz erkrankt waren.

Alle Probanden besaßen nach eigenen Angaben eine normale oder auf normal korrigierte (mit Kontaktlinsen) Sehschärfe.

### 2.1.2 Gruppencharakteristika

Im Folgenden soll auf demographische und neuropsychologische Charakteristika sowie die Leistungen in den *CERAD-NP*-Subtests der fünf experimentellen Gruppen eingegangen werden.

#### 2.1.2.1 Demographische und neuropsychologische Charakteristika

Die unter Punkt 2.1.1 erwähnten 75 Studienteilnehmer teilen sich in die folgenden Gruppen auf:

- 13 junge, gesunde Probanden (Abkürzung: co\_jung) im Alter von 19 bis 26 Jahren (Mittelwert: 22.00 Jahre, SD: 2.45)
- 15 ältere, gesunde Probanden ohne Genotyp ApoE epsilon4 (Abkürzung: co\_alt\_E3) im Alter von 47 bis 71 Jahren (Mittelwert: 61.00 Jahre, SD: 6.35)
- 17 ältere, gesunde Probanden mit Genotyp ApoE epsilon4 (Abkürzung: co\_alt\_E4) im Alter von 49 bis 69 Jahren (Mittelwert: 58.53 Jahre, SD: 7.13)
- 14 aMCI-Patienten ohne Genotyp ApoE epsilon4 (Abkürzung: aMCI\_E3) im Alter von 49 bis 71 Jahren (Mittelwert: 63.71 Jahre, SD: 6.63)
- 16 aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon4 (Abkürzung: aMCI\_E4) im Alter von 48 bis 66 Jahren (Mittelwert: 57.88 Jahre, SD: 6.13)

Tabelle 2.1 können außerdem Angaben zu Geschlechterverteilung, Händigkeit und familiärer Vorbelastung der fünf experimentellen Gruppen entnommen werden. Zudem sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der verschiedenen Probandengruppen bezüglich Schulbildung und Belastung im *Beck-Depressions-Inventar BDI II* (Hautzinger, Bailer, Worall & Keller, 1995) aufgelistet. Bei allen Mittelwerten handelt es sich um Rohwerte.

**Tabelle 2.1:** Überblick über die demographischen und neuropsychologischen Charakteristika der untersuchten Probandengruppen.

Parameter	Probandengruppen				
	co_jung	co_alt_E3	co_alt_E4	aMCI_E3	aMCI_E4
Anzahl	9F/4M	9F/6M	12F/5M	6F/8M	6F/10M
Alter	22.00 (2.45)	61.00 (6.35)	58.53 (7.13)	63.71 (6.63)	57.88 (6.13)
Händigkeit	12 rechts, 1 ambidext	13 rechts, 2 ambidext	16 rechts, 1 links	13 rechts, 1 ambidext	15 rechts, 1 links
Schul- bildung (in Jahren)	13.00 (0.00)	9.47 (1.51)	9.71 (1.69)	8.93 (1.21)	9.88 (2.06)
familiäre Vor- belastung	n.b.	33.33 %	70.59 %	42.86 %	62.50 %
BDI II	2.77 (2.01)	4.73 (2.34)	4.24 (2.99)	7.93 (5.72)	5.00 (3.98)

Anmerkungen: Bei den Parametern „Schulbildung“ und „BDI II“ sind jeweils Mittelwerte sowie Standardabweichungen (in Klammern) dargestellt. Abkürzungen: co\_jung = junge, gesunde Probanden; co\_alt\_E3 = ältere, gesunde Probanden mit Genotyp ApoE epsilon3; co\_alt\_E4 = ältere, gesunde Probanden mit Genotyp ApoE epsilon4; aMCI\_E3 = aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon3; aMCI\_E4 = aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon4; F = Frauen, M = Männer; n.b. = nicht bekannt

Um auszuschließen, dass Unterschiede im Bereich der erhobenen neuropsychologischen und funktionell-bildgebenden Parameter zwischen den verschiedenen experimentellen Gruppen aufgrund unterschiedlicher Ausgangsbedingungen zustande kamen, waren alle Gruppen hinsichtlich der Anzahl der untersuchten Probanden, der Verteilung des Geschlechts und der Händigkeit sehr ähnlich.

In Bezug auf die Parameter „Alter“, „Schulbildung“ und „Belastung im *BDI II*“ wurden die Daten mittels nonparametrischer Verfahren (Mann-Whitney-Tests für unabhängige Stichproben) auf Unterschiede hinsichtlich der zentralen Tendenz zwischen den experimentellen Gruppen untersucht, wobei die Nullhypothese lautete, dass es keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede gibt. Als kritisches Signifikanzniveau wurde ein  $\alpha$  von 0.05 festgesetzt. Bei signifikanten Unterschieden wurden zusätzlich Effektstärken nach Cohen (Bortz, 2005) berechnet. Tabelle 2.2 liefert einen Überblick über die Ergebnisse dieser statistischen Analyse. Angegeben sind die Prüfgrößen  $Z$ , die  $p$ -Werte (zweiseitig) und – bei signifikanten Unterschieden – die Effektstärken  $d$ .

Angemerkt sei, dass bei den Gruppen der älteren, gesunden Probanden und der aMCI-Patienten statistische Analysen sowohl ohne als auch mit Berücksichtigung des Genotyps durchgeführt wurden. Dies bedeutet, dass sowohl die Großgruppen „ältere,

gesunde Probanden“ und „aMCI-Patienten“ betrachtet wurden als auch zwischen den Subgruppen mit und ohne dem genetischen Risikofaktor ApoE epsilon4 innerhalb dieser Großgruppen differenziert wurde. Die Gruppe der jungen, gesunden Probanden wurde lediglich mit der Gruppe der älteren, gesunden Probanden verglichen und nicht mit der Gruppe der aMCI-Patienten, da ein derartiger Vergleich schwer zu interpretieren und inhaltlich nicht sinnvoll erscheint und deshalb auch im Bereich der erhobenen neuropsychologischen Variablen (siehe Ergebnisteil) nicht durchgeführt wurde. Da bei den jungen, gesunden Probanden aus ethischen Gründen keine Differenzierung hinsichtlich des Genotyps vorgenommen werden konnte, fand nur ein Vergleich mit der Großgruppe „ältere, gesunde Probanden“ ohne Berücksichtigung des Genotyps statt.

**Tabelle 2.2:** Überblick über die Parameter der Gruppenvergleiche in den Bereichen „Alter“, „Schulbildung“ und „Symptombelastung im BDI II“.

Parameter	Probandengruppen			
	co_jung vs. co_alt	co_alt vs. aMCI	co_alt_E3 vs. co_alt_E4	aMCI_E3 vs. aMCI_E4
<b>Alter</b>	Z = -5.21 p ≤ 0.001 d = 6.43	Z = -0.49 p = 0.626	Z = -0.85 p = 0.395	Z = -2.48 p = 0.013 d = 0.92
<b>Schulbildung</b>	Z = -1.92 p = 0.055	Z = -0.53 p = 0.593	Z = -0.26 p = 0.795	Z = -1.25 p = 0.212
<b>BDI II</b>	Z = -4.93 p ≤ 0.001 d = 0.42	Z = -1.17 p = 0.243	Z = -1.22 p = 0.222	Z = -1.46 p = 0.143

Anmerkungen: In jeder Zelle sind die Prüfgrößen Z, p-Werte (zweiseitig) und – bei signifikanten Unterschieden – Effektstärken d angegeben. Signifikante Gruppenunterschiede mit  $p \leq 0.05$  sind hellgrün und mit  $p \leq 0.01$  gelb markiert. Abkürzungen: co\_jung = junge, gesunde Probanden; co\_alt = ältere, gesunde Probanden (ohne Berücksichtigung des Genotyps); aMCI = aMCI-Patienten (ohne Berücksichtigung des Genotyps); co\_alt\_E3 = ältere, gesunde Probanden mit Genotyp ApoE epsilon3; co\_alt\_E4 = ältere, gesunde Probanden mit Genotyp ApoE epsilon4; aMCI\_E3 = aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon3; aMCI\_E4 = aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon4; BDI II = *Beck-Depressions-Inventar* (Hautzinger, Bailer, Worall & Keller, 1995)

Die Gruppe der jungen gesunden Probanden unterschied sich erwartungsgemäß signifikant hinsichtlich des Alters von der Großgruppe der älteren, gesunden Probanden ( $Z = -5.23$ ,  $p \leq 0.001$ ,  $d = 6.43$ ). Bei den Vergleichen der Großgruppe der älteren, gesunden Probanden mit der Großgruppe der aMCI-Patienten sowie der beiden Subgruppen der älteren, gesunden Probanden mit und ohne dem Genotyp ApoE epsilon4 ergaben sich keine statistisch signifikanten Altersunterschiede. Allerdings war

die Gruppe der aMCI-Patienten ohne Genotyp ApoE epsilon4 signifikant älter als die Gruppe der aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon4 ( $Z = -2.48$ ,  $p = 0.013$ ,  $d = 0.92$ ). Es ist anzunehmen, dass dieser Altersunterschied eine potentielle konfundierende Variable darstellt und die Performanz der Studienteilnehmer eventuell dahingehend beeinflusst, dass die aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon4 sowohl in den neuropsychologischen Verfahren als auch in den Verhaltensdaten der fMRT-Untersuchung besser abschneiden als die aMCI-Patienten ohne diesen Genotyp. Um diese Möglichkeit auszuschließen, wurde bei den statistischen Vergleichen der Testleistungen der beiden Subgruppen der aMCI-Patienten (siehe Ergebnisteil Punkte 3.1, 3.2.1.2 und 3.2.2) die Variable „Alter“ als Kovariate berücksichtigt und eine nonparametrische Kovarianzanalyse (Quade, 1967) durchgeführt.

Hinsichtlich der Schulbildung (in Jahren) existieren keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den jungen gesunden Probanden und den älteren gesunden Probanden. Es zeichnet sich allerdings ein Trend dahingehend ab, dass die jungen Probanden eine höhere und längere Schulbildung aufweisen als die älteren Kontrollprobanden. Die älteren gesunden Probanden und die aMCI-Patienten unterscheiden sich ebenfalls nicht bezüglich der Schulbildung. Dasselbe gilt auch innerhalb der beiden zuletzt genannten Probandengruppen: hier existieren keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Subgruppen der Probanden mit und ohne dem genetischen Risikofaktor ApoE epsilon4.

Bei der Belastung im *Beck-Depressions-Inventar BDI II* (Hautzinger et al., 1995) weist lediglich die Gruppe der älteren gesunden Kontrollprobanden einen signifikant höheren Wert auf als die Gruppe der jungen gesunden Probanden ( $Z = -4.93$ ,  $p \leq 0.001$ ,  $d = 0.42$ ). Wie Tabelle 2.1. zu entnehmen ist, befinden sich die Werte im *BDI II* jedoch bei allen experimentellen Gruppen auf einem sehr niedrigen Niveau, weshalb nicht davon auszugehen ist, dass der Faktor „Depressivität“ die Testleistungen der Probanden in bedeutsamer Weise beeinflusst.

## 2.1.2.2 Testleistungen in der neuropsychologischen Testbatterie CERAD-NP

In Tabelle 2.3 sind die mittleren z-Werte der vier älteren Probandengruppen sowie die dazugehörigen Standardabweichungen in allen Subtests bzw. Variablen der *CERAD-NP* (Morris et al., 1989) dargestellt.

**Tabelle 2.3:** Überblick über die mittleren z-Werte und Standardabweichungen (in Klammern) der älteren Probandengruppen in den Subtests bzw. Variablen der neuropsychologischen Testbatterie *CERAD-NP*.

Parameter	Probandengruppen				
	co_jung	co_alt_E3	co_alt_E4	aMCI_E3	aMCI_E4
<b>Verbale Flüssigkeit</b>	n.b.	0.45 (1.01)	0.31 (0.58)	-0.65 (0.94)	-0.51 (1.15)
<b>Boston Naming Test</b>	n.b.	0.55 (0.66)	0.54 (0.62)	-0.32 (1.13)	0.07 (0.74)
<b>Mini Mental State Examination (MMSE)</b>	n.b.	0.36 (0.65)	0.02 (0.69)	-1.09 (1.38)	-0.96 (1.12)
<b>Wortliste Gedächtnis</b>	n.b.	0.57 (0.77)	0.62 (0.70)	-1.12 (1.08)	-1.05 (1.16)
<b>Wortliste abrufen</b>	n.b.	0.55 (0.87)	0.59 (0.71)	-1.39 (0.79)	-1.55 (0.82)
<b>Savings Wortliste (%)</b>	n.b.	0.09 (0.44)	0.08 (0.45)	-1.20 (0.99)	-1.43 (0.81)
<b>Wortliste wieder- erkennen, Diskriminabilität (%)</b>	n.b.	0.42 (0.42)	0.21 (0.42)	-1.28 (0.94)	-0.56 (1.32)
<b>Konstruktive Praxis</b>	n.b.	0.77 (0.56)	0.54 (0.64)	-0.71 (1.84)	0.29 (1.09)
<b>Konstruktive Praxis abrufen</b>	n.b.	0.54 (0.57)	0.54 (0.80)	-0.91 (1.06)	-0.41 (1.43)
<b>Savings konstruktive Praxis (%)</b>	n.b.	0.21 (0.48)	0.27 (0.74)	-0.33 (1.77)	-0.60 (1.17)

Anmerkungen: Farblich markiert sind die Werte in den für die Zuordnung zu den experimentellen Gruppen relevanten Gedächtnissubtests. Abkürzungen: co\_jung = junge, gesunde Probanden; co\_alt = ältere, gesunde Probanden (ohne Berücksichtigung des Genotyps); aMCI = aMCI-Patienten (ohne Berücksichtigung des Genotyps); co\_alt\_E3 = ältere, gesunde Probanden mit Genotyp ApoE epsilon3; co\_alt\_E4 = ältere, gesunde Probanden mit Genotyp ApoE epsilon4; aMCI\_E3 = aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon3; aMCI\_E4 = aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon4; n.b. = nicht bekannt

Auch die Daten der *CERAD-NP*-Subtests wurden mittels nonparametrischer Verfahren (Mann-Whitney-Tests für unabhängige Stichproben) auf Unterschiede hinsichtlich der zentralen Tendenz zwischen den experimentellen Gruppen untersucht. Als kritisches Signifikanzniveau wurde ein  $\alpha$  von 0.05 festgesetzt. Bei signifikanten Unterschieden wurden Effektstärken nach Cohen (Bortz, 2005) berechnet. Tabelle 2.4 liefert einen Überblick über die Ergebnisse dieser statistischen Analyse. Angegeben sind die

Prüfgrößen  $Z$ , die  $p$ -Werte (zweiseitig) und die Effektstärken  $d$ . Um der bei multiplen Testungen üblichen  $\alpha$ -Fehler-Kumulierung entgegenzuwirken, wurde eine sequentielle  $\alpha$ -Fehler-Korrektur nach Bonferoni-Holm durchgeführt.

**Tabelle 2.4:** Überblick über die Parameter der Gruppenvergleiche der älteren Probandengruppen in den Subtests bzw. Variablen der neuropsychologischen Testbatterie *CERAD-NP*.

Parameter	Probandengruppen		
	co_alt vs. aMCI	co_alt_E3 vs. co_alt_E4	aMCI_E3 vs. aMCI_E4
<b>Verbale Flüssigkeit</b>	$Z = -3.56$ $p \leq 0.001 *$ $d = 1.03$	$Z = -0.17$ $p = 0.865$	$Z = -0.15$ $p = 0.884$
<b>Boston Naming Test</b>	$Z = 2.85$ $p = 0.004 *$ $d = 0.83$	$Z = -0.40$ $p = 0.692$	$Z = -0.73$ $p = 0.473$
<b>Mini Mental State Examination (MMSE)</b>	$Z = -3.02$ $p \leq 0.001 *$ $d = 1.22$	$Z = -1.47$ $p = 0.141$	$Z = -0.15$ $p = 0.886$
<b>Wortliste Gedächtnis</b>	$Z = -5.27$ $p \leq 0.001 *$ $d = 1.81$	$Z = -0.34$ $p = 0.734$	$Z = -0.02$ $p = 0.984$
<b>Wortliste abrufen</b>	$Z = -6.50$ $p \leq 0.001 *$ $d = 2.60$	$Z = -0.26$ $p = 0.791$	$Z = -0.15$ $p = 0.884$
<b>Savings Wortliste (%)</b>	$Z = -5.80$ $p \leq 0.001 *$ $d = 2.03$	$Z = -0.02$ $p = 0.985$	$Z = -0.52$ $p = 0.503$
<b>Wortliste wieder- erkennen, Diskriminabilität (%)</b>	$Z = -3.59$ $p \leq 0.001 *$ $d = 1.36$	$Z = 0.08$ $p = 0.076$	$Z = -1.66$ $p = 0.096$
<b>Konstruktive Praxis</b>	$Z = -2.55$ $p = 0.011 *$ $d = 0.71$	$Z = -1.15$ $p = 0.249$	$Z = -1.37$ $p = 0.170$
<b>Konstruktive Praxis abrufen</b>	$Z = -3.60$ $p \leq 0.001 *$ $d = 1.16$	$Z = -0.34$ $p = 0.734$	$Z = -0.97$ $p = 0.339$
<b>Savings konstruktive Praxis (%)</b>	$Z = -2.87$ $p = 0.004 *$ $d = 0.65$	$Z = 0.57$ $p = 0.576$	$Z = -0.25$ $p = 0.803$

Anmerkungen: In jeder Zelle sind die Prüfgrößen  $Z$ ,  $p$ -Werte (zweiseitig) und – bei signifikanten Unterschieden – Effektstärken  $d$  angegeben. Signifikante Gruppenunterschiede mit  $p \leq 0.01$  sind gelb markiert. Gruppenunterschiede, die auch nach einer sequentiellen  $\alpha$ -Bonferoni-Korrektur (Holm-Prinzip) mit einem adjustierten  $\alpha$ -Fehler ( $\alpha = 0.05$ ) für 10 Testparameter (pro Gruppenvergleich) noch signifikant waren, sind mit \* gekennzeichnet. Abkürzungen: co\_alt = ältere, gesunde Probanden (ohne Berücksichtigung des Genotyps); aMCI = aMCI-Patienten (ohne Berücksichtigung des Genotyps); co\_alt\_E3 = ältere, gesunde Probanden mit Genotyp ApoE epsilon3; co\_alt\_E4 = ältere, gesunde Probanden mit Genotyp ApoE epsilon4; aMCI\_E3 = aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon3; aMCI\_E4 = aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon4

Wie aus Tabelle 2.4 ersichtlich ist unterscheiden sich innerhalb der beiden gesunden, älteren Probandengruppen und der beiden aMCI-Gruppen Träger des ApoE epsilon4 Allels in allen Subtests des *CERAD-NP* nicht von Probanden, die dieses Allel nicht besitzen. Jedoch schnitt die Großgruppe der gesunden, älteren Probanden in den unter Punkt 2.1.1 spezifizierten vier relevanten Gedächtnissubtests bzw. -variablen „Wortliste Gedächtnis“, „Wortliste abrufen“, „Wortliste wiedererkennen, Diskriminabilität (%)“ sowie „Savings Wortliste (%)“ signifikant besser ab als die Großgruppe der aMCI-Patienten. Auch in allen übrigen Subtests erbrachte die Gruppe der gesunden älteren Probanden signifikant bessere Ergebnisse als die Gruppe der aMCI-Patienten. Auch nach einer sequentiellen  $\alpha$ -Bonferoni-Korrektur (Holm-Prinzip) blieben alle beschriebenen Unterschiede statistisch signifikant.

Aufgrund dieser durch die *CERAD-NP* objektivierten Unterschiede im kognitiven Leistungsniveau ist sichergestellt, dass sich die Gruppen der gesunden älteren Studienteilnehmer und die Gruppen der Probanden, die als „aMCI-Patienten“ klassifiziert wurden, hinsichtlich des kognitiven Status ausreichend voneinander unterscheiden.

## 2.2 Untersuchungsverfahren

Mit allen Studienteilnehmern wurde eine umfangreiche neuropsychologische Testbatterie durchgeführt, wobei die neuropsychologischen Daten mit standardisierten Verfahren erhoben wurden (Lezak et al., 2004). Zusätzlich wurden im Rahmen der fMRT-Untersuchung selbstentwickelte experimentelle Verfahren eingesetzt (siehe Punkt 2.2.3). Die folgende Tabelle 2.5 liefert einen detaillierten Überblick über alle in der Studie verwendeten Untersuchungsverfahren.

**Tabelle 2.5:** Überblick über alle eingesetzten Untersuchungsverfahren

Parameter	Verfahren	Autoren	Testart
<b>1. Fragebögen</b>			
Händigkeit	Händigkeitsfragebogen	Chapman & Chapman (1987)	Papier- und Bleistift-Test
Depressivität	Beck-Depressions-Inventar BDI II	Hautzinger et al. (1995)	Papier- und Bleistift-Test
psychische Erkrankungen	Symptom-Checkliste SCL-90-R	Franke (1995)	Papier- und Bleistift-Test
<b>2. Neuropsychologische Testverfahren</b>			
prämorbid verbale Intelligenz	Wortschatztest WST	Schmidt & Metzler (1992)	Papier- und Bleistift-Test
demenzassoziierte Defizite in den Bereichen Sprache, Orientierung, episodisches Gedächtnis und konstruktive Praxis	CERAD-NP	Morris et al. (1989)	Papier- und Bleistift-Test
visuelle Wahrnehmung und Diskriminationsfähigkeit	Benton Facial Recognition Test	Benton et al. (1978)	Papier- und Bleistift-Test
Visuoperzeption, verzögerte nonverbale Merkfähigkeit, Rekognition	Topographical Recognition Memory Test	Warrington (1996)	Papier- und Bleistift-Test

Fortsetzung siehe nächste Seite

Tabelle 2.1: Fortsetzung

Parameter	Verfahren	Autoren	Testart
<b>2. Neuropsychologische Testverfahren</b>			
Visuoperzeption, verzögerte nonverbale Merkfähigkeit, Rekognition	Recognition Memory Test for Faces	Warrington (1984)	Papier- und Bleistift- Test
Visuoperzeption, Lernen von Gesichter- Namen-Assoziationen, unmittelbare und verzögerte verbale Merkfähigkeit, freie und cued Reproduktion, Rekognition	Gesichter-Namen- Lerntest	Schuri & Benz (2000)	Papier- und Bleistift- Test
Aufmerksamkeit	Testbatterie zur Aufmerksamkeits- prüfung TAP: Subtest „Alertness“ Subtest „Arbeits- gedächtnis“ Subtest „Flexibilität nonverbal“	Zimmermann & Fimm (2002)	PC-Tests
<b>3. Experimentelles Paradigma</b>			
semantisches Altgedächtnis	Experimentelle Version des Famous Faces Tests	nach Hennig-Fast, Fujiwara & Markowitsch (2008)	PC-Test

## 2.2.1 Fragebögen

### 2.2.1.1 Händigkeitsfragebogen

Zur Erfassung der Händigkeit der Probanden wurde ein Händigkeitsfragebogen verwendet, der eine deutsche experimentelle Übersetzung des Fragebogens zur Händigkeit von Raczkowski, Kalat und Nebes (1974) in der Kurzfassung von Chapman und Chapman (1987) darstellt. Dieser Fragebogen enthält 13 Fragen dazu, mit welcher Hand bestimmte Alltagstätigkeiten (z.B. Zähneputzen, Schreiben) ausgeführt werden. Abhängig vom Antwortverhalten des Probanden werden die Kategorien „rechtshändig“, „linkshändig“ sowie „ambidext“ vergeben.

### 2.2.1.2 Depressionsfragebogen

Um bei den Studienteilnehmern eine möglicherweise vorliegende depressive Symptomatik ausschließen zu können, wurde das *Beck-Depressions-Inventar BDI II* (Hautzinger, Bailer, Worall & Keller, 1995) durchgeführt. Das *Beck-Depressions-Inventar* ist ein international anerkanntes und eines der weltweit am häufigsten eingesetzten Selbstbeurteilungsinstrumente zur Beurteilung der Depressionsschwere bei Patienten mit einer entsprechenden Diagnose und zum Screening möglicher Depressionen in der Normalbevölkerung (Piotrowsky & Keller, 1992). Die revidierte Version des *Beck-Depressions-Inventar (BDI II)* wurde von Beck, Steer und Brown (1996) zur Erfassung von Symptomen entwickelt, die den Kriterien zur Diagnose einer Depression entsprechen, die im Diagnostischen und Statistischen Manual Psychischer Störungen (DSM IV; American Psychiatric Association, 1994) aufgeführt sind. Für die neue, revidierte Version (*BDI II*) wurden vier Items (Gewichtsverlust, Veränderung des Körperbilds, intensive Beschäftigung mit körperlichen Symptomen, Arbeitsschwierigkeiten) gestrichen und durch vier neue Items (innere Unruhe, Gefühl der Wertlosigkeit, Konzentrationsschwierigkeiten, Energieverlust) ersetzt, um auch Symptome zu erfassen, die für eine schwere Depression typisch sind (Hautzinger et al., 1995). Das *BDI II* besteht aus 21 Gruppen von Aussagen mit jeweils vier Abstufungen, die die Schwere der depressiven Symptomatik erfassen. Die Probanden werden instruiert, bei jeder Aussage die Abstufung anzukreuzen, die auf ihre psychische Verfassung während der vergangenen 14 Tage zutrifft. Der Gesamtwert des *BDI II* kann Werte zwischen 0 und 63 Punkten annehmen. Werte, die oberhalb eines Cut-Off-Wertes von 19 Punkten liegen gelten als Hinweis für das Vorliegen einer klinisch bedeutsamen depressiven Symptomatik (Beck, Steer & Brown, 1996).

### 2.2.1.3 Psychiatrischer Fragebogen

Als zweiter psychiatrischer Fragebogen wurde neben dem *Beck-Depressions-Inventar BDI II* die *Symptom-Checkliste SCL-90-R* (Franke, 1995) verwendet. Die *SCL-90-R* ist – wie auch das *BDI II* – ein weltweit sehr häufig eingesetztes Selbstbeurteilungsverfahren und misst die subjektiv empfundene Beeinträchtigung durch körperliche und psychische Symptome einer Person innerhalb eines Zeitraums von sieben Tagen. Sie umfasst 90 Items, die neun psychiatrischen Subskalen (Somatisierung, Zwanghaftigkeit, Unsicherheit im Sozialkontakt, Depressivität, Ängstlichkeit, Aggressivität/Feindseligkeit, Phobische Angst, Paranoides Denken, Psychotizismus) zugeordnet sind. Jedes Item kann auf einer fünfstufigen Likert-Skala (0-4) beantwortet werden. Ein Beispiel für ein derartiges Item ist: „Wie sehr litten Sie in den letzten sieben Tagen unter dem Zwang, wieder und wieder nachzukontrollieren, was Sie tun?“ Die Probanden sollen aus fünf möglichen Antwortalternativen (z.B. 0: „überhaupt nicht“, 4: „sehr stark“) diejenige auswählen, die auf sie zutrifft. Zusätzlich zu den Summenwerten der psychiatrischen Subskalen können drei globale Kennwerte berechnet werden, die Auskunft über das Antwortverhalten der Probanden bei allen Items geben, und die grundsätzliche psychische Belastung sowie die Intensität der Antworten und die Anzahl der Symptome abbilden. Anhand von Normtabellen können für jede Subskala sowie für jeden globalen Kennwert die Summenwerte in standardisierte T-Werte umgerechnet werden, deren Mittelwert (M) bei 50 liegt mit einer Standardabweichung (SD) von 10. Zusätzlich werden zu den T-Werten die entsprechenden Prozentränge angegeben. Als klinisch unauffällig gilt ein Antwortprofil, bei dem die Werte der jeweiligen Person in sämtlichen Subskalen sowie bei den drei globalen Kennwerten zwischen den Prozenträngen 15 und 85 bezogen auf eine Vergleichsgruppe gleichen Alters und Geschlechts liegen.

## 2.2.2 Neuropsychologische Verfahren

### 2.2.2.1 Schätzung der prämorbid verbalen Intelligenz

Der *Wortschatztest WST* (Schmidt & Metzler, 1992) ermöglicht eine annähernde Schätzung eines weitgehend alters- und abbaustabilen verbalen Intelligenzniveaus, das von Horn und Cattell (1966) als „kristallisierte Intelligenz“ beschrieben wurde, und des Sprachverständnisses. Der Test beinhaltet 42 Aufgaben mit kontinuierlich ansteigender Aufgabenschwierigkeit. Jede Aufgabe enthält ein in der deutschen Sprache real existierendes Wort (Zielwort) sowie fünf nicht existierende Wörter (Distraktoren). Die

Aufgabe der Probanden besteht darin, das jeweilige Zielwort herauszufinden und durchzustreichen. Für jede richtig gelöste Aufgabe erhält der Proband einen Punkt. Anhand einer Normtabelle kann der Summenwert der Rohpunkte in einen standardisierten IQ-Wert umgerechnet werden ( $M = 100$ ,  $SD = 15$ ). Eine nach Altersklassen und Geschlecht getrennte Normierung erwies sich beim WST als nicht notwendig, da die Testleistungen alters- und geschlechtsunabhängig sind (Schmidt & Metzler, 1992).

#### 2.2.2.2 Die neuropsychologische Testbatterie CERAD-NP

Die neuropsychologische Testbatterie *CERAD-NP* wurde 1986 vom dem Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD) des National Institute on Aging in den USA entwickelt bzw. aus bereits bestehenden Verfahren erstellt (Morris et al., 1989). Die *CERAD-NP* sollte als ein standardisiertes Instrument zur Erfassung von neuropsychologischen Symptomen einer Alzheimer-Demenz eine Vereinheitlichung der Demenzdiagnostik bewirken (Heyman & Fillenbaum, 1997) und wurde ursprünglich zur Erfassung derjenigen kognitiven Parameter entwickelt, die bereits in frühen Stadien der Alzheimer-Demenz betroffen sind (Morris et al., 1989; Welsh et al., 1994). Sie gliedert sich in acht Subtests, welche die Bereiche Sprache, Orientierung, Episodisches Gedächtnis und Konstruktive Praxis abbilden (vgl. Tabelle 2.6) (Barth, Schönknecht, Pantel & Schröder, 2005). Der Subtest „*Mini Mental State Examination (MMSE)*“ stammt ursprünglich von Folstein, Folstein und McHugh (1975) und stellt ein international weit verbreitetes und sehr häufig verwendetes Screeninginstrument zur Erfassung des allgemeinen kognitiven Funktionsniveaus dar. Im Unterschied zum Original *MMSE* wurde in der *CERAD-NP* die serielle Subtraktionsaufgabe „100-7“ durch das Rückwärtsbuchstabieren des Wortes „Preis“ (in der deutschen Version) ersetzt.

**Tabelle 2.6:** Überblick über die Subtests der *CERAD-NP* und der damit erfassten kognitiven Parameter (adaptiert nach Barth, Schönknecht, Pantel & Schröder, 2005)

CERAD-NP Subtest	Parameter
1. Verbale Flüssigkeit, Kategorie „Tiere“	verbale Produktionsfähigkeit, semantisches Gedächtnis, kognitive Flexibilität
2. modifizierter Boston Naming Test	Wortfindung und -benennung, visuelle Wahrnehmung

Fortsetzung nächste Seite

Tabelle 2.6: Fortsetzung

CERAD-NP Subtest	Parameter
3. Mini Mental State Examination (MMSE)	allgemeines kognitives Funktionsniveau (Orientierung, Konzentrationsfähigkeit, Merkfähigkeit, Sprache, ideatorische und konstruktive Praxis)
4. Wortliste Gedächtnis (3 Lerndurchgänge)	unmittelbare Merkfähigkeit und Lernvermögen von nicht assoziiertem verbalem Material
5. Konstruktive Praxis	visuokonstruktive Fähigkeiten
6. Wortliste abrufen	episodisches Gedächtnis: verzögerte verbale Merkfähigkeit, freie Reproduktion
7. Wortliste wiedererkennen: Diskriminabilität (%) (Treffer, korrekte Zurückweisung)	episodisches Gedächtnis: verzögerte verbale Merkfähigkeit, Rekognition; Abruf- vs. Speicherdefizite
8. Konstruktive Praxis abrufen	episodisches Gedächtnis: verzögerte non-verbale Merkfähigkeit, freie Reproduktion

Bei den Subtests „Verbale Flüssigkeit“, „modifizierter Boston Naming Test“, „Mini Mental State Examination“, „Wortliste Gedächtnis“, „Konstruktive Praxis“, „Wortliste abrufen“ und „Konstruktive Praxis abrufen“ spiegelt der Rohwert, den man für den jeweiligen Subtest erhält, die Summe korrekter Antworten wider. Beim Subtest „Wortliste wiedererkennen“ sollen die Probanden die in der Aufgabe „Wortliste Gedächtnis“ gelernten 10 Wörter von 10 Distraktoren unterscheiden. Die Diskriminabilität wird dabei nach folgender Formel berechnet:

$$\text{Diskriminabilität} = \left(1 - \frac{(10 - \text{hits}) + (10 - \text{correct\_rejections})}{20}\right) * 100$$

Als „hits“ gilt hierbei die Summe der korrekt wiedererkannten Wörter, als „correct\_rejections“ wird die Summe der korrekt zurückgewiesenen Distraktoren bezeichnet. Die Diskriminabilität kann als höchsten Wert 100 % annehmen.

Zusätzlich ist die Berechnung der folgenden Variablen möglich (Aebi, 2002): *Intrusionen* (beim Erinnern fälschlicherweise genannte Wörter, die nicht in der Wortliste enthalten waren), *Wortliste Savings (%)* (gibt das Verhältnis zwischen der Erinnerungsleistung unmittelbar nach dem dritten Lerndurchgang aus „Wortliste Gedächtnis“ und der Erinnerungsleistung aus „Wortliste Abrufen“ an) und *Konstruktive Praxis Savings (%)* (gibt das Verhältnis der Leistung des Probanden beim Abzeichnen

der Figuren („Konstruktive Praxis“) und der Leistung beim Abruf der Figuren („Konstruktive Praxis abrufen“) an).

Für jede mit der *CERAD-NP* getestete Person kann pro CERAD-Subtest bzw. -Variable ein z-Wert berechnet werden, der angibt, wieviel die Leistung der Person in dem entsprechenden Parameter von der Leistung abweicht, die aufgrund ihres Alters, ihrer Ausbildung und ihres Geschlechts zu erwarten ist (Aebi, 2002). Die Formeln für diese z-Wert-Berechnungen wurden mittlerweile in ein Computerprogramm implementiert, das auf Microsoft Excel basiert und in standardisierter Weise die z-Werte der jeweiligen Person in numerischer Form ausgibt sowie diese mit Hilfe eines Balkendiagramms visualisiert.

In den USA wurden für die Neuropsychologische Testbatterie *CERAD-NP* eine hohe Auswertungsobjektivität, Reliabilität (Retest-Reliabilität) und Validität nachgewiesen (Morris et al., 1989; Welsh, Butters, Hughes, Mohs & Heyman, 1992).

In den 1990er Jahren wurde die *CERAD-NP* von der Memory Clinic der Geriatrischen Universitätsklinik Basel auf deutsch übersetzt und an einer Stichprobe von 614 gesunden älteren Personen normiert (Thalmann et al., 2000). Seit 1998 hat sich die deutschsprachige Version der *CERAD-NP* im ganzen deutschsprachigen Europa als minimales gemeinsames Untersuchungsinstrument in der Demenzdiagnostik etabliert. Eine Validierung der deutschsprachigen Version der *CERAD-NP* erfolgte im Jahr 2002 durch Aebi.

### 2.2.2.3 Visuoperzeption

Zur Überprüfung der visuoperzeptiven Leistungen der Probanden wurde der *Benton Facial Recognition Test* (Benton, Sivan, Hamsher, Varney & Spreen, 1978) durchgeführt. Dieser Test wurde entwickelt, um die Fähigkeit zu untersuchen, Fotografien unbekannter menschlicher Gesichter zu identifizieren und unterscheiden zu können, ohne Gedächtnisleistungen mit einzubeziehen, da sowohl der Zielreiz als auch die Testreize gleichzeitig präsentiert werden. Als Zielreiz dient pro Versuchsdurchgang ein in Frontalansicht präsentiertes weibliches oder männliches Gesicht, als Testreize werden die Gesichter von insgesamt jeweils sechs weiblichen und männlichen Personen verwendet. Aufgabe der Probanden ist es, ohne Zeitbegrenzung aus den sechs Testreizen diejenigen Fotografien herauszufinden, welche die gleichzeitig präsentierte Zielperson zeigen. Die in der vorliegenden Studie verwendete Kurzform des *Benton Facial Recognition Tests* besteht aus insgesamt 13 Versuchsdurchgängen mit

ansteigender Aufgabenschwierigkeit: Bei den ersten sechs Versuchsdurchgängen soll aus den sechs verschiedenen Testreizen jeweils dasjenige Bild herausgesucht werden, welches mit dem Zielfoto komplett identisch ist. Bei den folgenden vier Versuchsdurchgängen sollen aus den Testreizen jeweils drei die Zielperson zeigende Fotografien identifiziert werden, wobei die Testreize diesmal aus verschiedenen Winkeln fotografiert wurden. Die letzten drei Versuchsbedingungen enthalten Testreize, die unter verschiedenen Lichtbedingungen fotografiert sind. Es sollen auch hier drei die Zielperson zeigende Fotografien gefunden werden. Es können insgesamt maximal 27 korrekte Antworten gegeben werden. Dies entspricht auch der höchsten zu erreichenden Punktzahl.

#### 2.2.2.4 Verbale und nonverbale Gedächtnisaufgaben

Zur Überprüfung des nonverbalen episodischen Gedächtnisses wurden der *Topographical Recognition Memory Test* (Warrington, 1996) sowie der *Recognition Memory Test for Faces* (Warrington, 1984) herangezogen.

Mit Hilfe des *Topographical Recognition Memory Tests* (Warrington, 1996) wurde das nonverbale episodische Gedächtnis für komplexe visuelle Szenen untersucht. Die Teststimuli bestehen aus 30 farbigen Fotografien von Straßen- und Parkszenen und Gebäuden, die während eines Lerndurchgangs einzeln nacheinander vom Versuchsleiter in einem Rhythmus von drei Sekunden pro Bild präsentiert werden. Die Probanden werden instruiert, sich die Bilder möglichst genau anzusehen und zu versuchen, sich möglichst viel vom Inhalt der Bilder einzuprägen. Unmittelbar im Anschluss an die Präsentation der Teststimuli wird die Wiedererkennensleistung geprüft, indem in einer „forced choice“-Aufgabe jeder Teststimulus zusammen mit zwei sehr ähnlichen Distraktorbildern präsentiert wird. Der Proband wird gebeten, jeweils auf diejenige Fotografie zu deuten, die ihm aus dem vorangegangenen Lerndurchgang bereits bekannt ist, wobei die Reihenfolge der Darbietung der Teststimuli während der Wiedererkennungsaufgabe eine andere ist als während des Lerndurchgangs. Während der gesamten Wiedererkennungsaufgabe besteht keine Zeitbegrenzung. Die maximal zu erreichende Punktzahl beträgt 30 Punkte.

Ergänzend zum *Topographical Recognition Memory Test* (Warrington, 1996) wurde der *Recognition Memory Test for Faces* (Warrington, 1984) durchgeführt. Der *Recognition Memory Test for Faces* (Warrington, 1984) stellt einen nonverbalen episodischen Gedächtnistest für menschliche Gesichter dar. Die Gesichter unbekannter

Personen sind nach Warrington (1984) in diesem Zusammenhang besonders geeignet, weil sie bedeutungshaltige Stimuli darstellen, die schwer zu verbalisieren sind. Die Teststimuli bestehen aus 50 schwarz-weiß Fotografien unbekannter männlicher Gesichter, die einzeln auf Karten mit weißem Hintergrund vom Versuchsleiter in einem Rhythmus von drei Sekunden pro Bild präsentiert werden. Um die kontinuierliche Aufmerksamkeit des Probanden zu gewährleisten, soll er mittels dichotomer Antworten („ja“ versus „nein“) bei jedem Bild beurteilen, ob die abgebildete Person für ihn freundlich aussieht oder nicht. Bei einer Wiedererkennungsaufgabe unmittelbar im Anschluss an die Stimuluspräsentation wird in anderer Reihenfolge jedes der zuvor gelernten Bilder zusammen mit einem Distraktorbild präsentiert. Als Distraktorbilder werden ebenfalls 50 schwarz-weiß Fotografien unbekannter männlicher Gesichter verwendet. Die Aufgabe des Probanden besteht darin, diejenige Fotografie auszuwählen, die ihm aus dem vorangegangenen Lerndurchgang bereits bekannt ist. Beim Abruf besteht keine Zeitbegrenzung. Für jede korrekte Antwort erhält der Proband einen Punkt, woraus eine Gesamtpunktzahl von 50 Punkten resultiert.

Der *Gesichter-Namen-Lerntest GNL* (Schuri & Benz, 2000) dient der Überprüfung des verbalen episodischen Gedächtnisses. Er wurde zur Abklärung von Störungen des Lernens und Behaltens neuer Namen und deren Zuordnung zu Gesichtern entwickelt und wird seit Jahren in der Routinediagnostik zur Objektivierung von Gedächtnisstörungen herangezogen (Schuri & Benz, 2000). Im GNL werden acht Gesichter-Namen-Paarassoziationen in maximal vier Durchgängen nach der Lern-Prüf-Methode gelernt. Das Testmaterial besteht aus acht schwarz-weiß Portraitaufnahmen von öffentlich unbekannten weiblichen und männlichen Personen im Alter zwischen 20 und 60 Jahren mit dem Aufdruck des jeweiligen Familiennamens der Person, sowie den gleichen acht Fotografien ohne Namensaufdruck. Die Itemabfolge der Lern- und Prüfdurchgänge erfolgt pseudorandomisiert um Positionseffekte zu vermeiden. Pro Prüfdurchgang kann eine maximale Punktzahl von 8 Punkten erreicht werden. Werden in einem Prüfdurchgang alle Namen korrekt genannt und der korrekten Fotografie zugeordnet, ist damit die Lernphase abgeschlossen. Nach Abschluss der Lernphase wird der Proband darauf hingewiesen, dass er versuchen soll, sich alle gelernten Informationen gut zu merken, da diese zu einem späteren Zeitpunkt noch einmal abgefragt werden. Nach einer Pause von ca. 30 Minuten, innerhalb derer die Testperson mit anderen Tests beschäftigt wird, um eine systematische Beschäftigung mit dem Testmaterial des *GNL* zu verhindern, erfolgt die Prüfung der Behaltensleistung. Zuerst

wird die Anzahl der Namen ermittelt, die innerhalb von zwei Minuten korrekt, frei und ohne Rückmeldung über die Richtigkeit der Antworten reproduziert werden können. Anschließend wird die Reproduktionsleistung bei Vorlage der Bilder („cued recall“) überprüft, wiederum ohne Rückmeldung über die Richtigkeit der Antworten. Dabei steht dem Probanden ein Zeitintervall von zehn Sekunden pro Bild zur Verfügung. Ist der „cued recall“ fehlerhaft, erfolgt zusätzlich eine Überprüfung der Gesichter-Namen-Zuordnung, indem jedes Foto einzeln zusammen mit einer Liste aller acht zuvor gelernten Namen gezeigt wird. Die Versuchsperson soll innerhalb von 20 Sekunden versuchen, den jeweils zugehörigen Namen zuzuordnen. Bei allen drei Tests zur Prüfung der Behaltensleistung beträgt die maximal zu erreichende Punktzahl acht Punkte.

#### 2.2.2.5 Aufmerksamkeitsleistungen und Arbeitsgedächtnis

Zur Erfassung der Aufmerksamkeits- und Arbeitsgedächtnisleistungen der Probanden wurden die Subtests „*Alertness*“, „*Arbeitsgedächtnis*“ sowie „*Flexibilität nonverbal*“ der computergestützten *Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung TAP* (Zimmermann & Fimm, 2002) verwendet.

Der Subtest „*Alertness*“ erfasst sowohl das allgemeine Aufmerksamkeitsniveau („tonische *Alertness*“) als auch die Fähigkeit, das Aufmerksamkeitsniveau in Erwartung eines Reizes kurzfristig zu steigern („phasische *Alertness*“) (Sturm & Zimmermann, 2000). Die „tonische *Alertness*“ wird mit einem einfachen Reaktionszeitexperiment gemessen, bei dem die Probanden die Aufgabe haben, beim Erscheinen des Zielreizes (ein Kreuz in der Mitte des Bildschirms) so schnell wie möglich mit einem Tastendruck zu reagieren. Zur Bestimmung der „phasischen *Alertness*“ wird eine Reaktionszeitmessung vorgenommen, bei der dem Zielreiz ein akustischer Hinweisreiz vorausgeht. Um Ermüdungseffekte auszugleichen, wird der Test gemäß einem experimentellen ABBA-Design durchgeführt, so dass die Untersuchung aus insgesamt vier Blöcken besteht, von denen zwei aus Reizen mit vorgeschaltetem und zwei aus Reizen ohne vorgeschaltetem Warnton bestehen. Jeder Block beinhaltet 20 Zielreize. Beim Subtest „*Alertness*“ wird die mittlere Reaktionszeit (in Millisekunden) für die „tonische“ und die „phasische *Alertness*“ gemessen.

Mit dem Subtest „*Arbeitsgedächtnis*“ wird die aufmerksamkeitsgesteuerte Aktualisierung kurzfristig im Gedächtnis zu speichernder Information geprüft. Auf dem Bildschirm wird eine Abfolge von Zahlen präsentiert. Entspricht die gezeigte

zweistellige Zahl der vorangegangenen Zahl, soll mit einem möglichst schnellen Tastendruck reagiert werden. Für die weitere statistische Analyse werden bei diesem Subtest die mittlere Reaktionszeit sowie Auslassungsfehler und fehlerhafte Reaktionen verwendet.

Der Subtest „*Flexibilität nonverbal*“ stellt eine „set shifting“-Aufgabe dar, bei der eine flexible Ausrichtung des Aufmerksamkeitsfokus gefordert ist. Rechts und links von der Bildschirmmitte werden gleichzeitig immer eine eckige und eine runde Form dargeboten. Der Proband hat die Möglichkeit, eine links und eine rechts vor ihm liegende Taste zu drücken. Seine Aufgabe besteht darin, jeweils so schnell wie möglich die Taste auf derjenigen Seite zu drücken, auf der der Zielreiz auf dem Bildschirm erscheint. Der Subtest „*Flexibilität nonverbal*“ besteht aus drei Versuchsbedingungen, deren Schwierigkeit sukzessive ansteigt. In der ersten Versuchsbedingung wird der Proband angewiesen, so schnell wie möglich immer die Taste auf der Seite zu drücken auf der die eckige Form erscheint. In der zweiten Versuchsbedingung gilt das Gleiche, diesmal jedoch für die runde Form. In der dritten und letzten Versuchsbedingung wechselt der Zielreiz in jedem Durchgang und der Proband soll von Durchgang zu Durchgang immer schnellstmöglich auf den jeweils komplementären Zielreiz reagieren und somit den Aufmerksamkeitsfokus alternierend sowohl auf die eckige als auch auf die runde Form richten. In die spätere statistische Analyse fließen bei diesem Subtest für jede der drei Versuchsbedingungen die mittlere Reaktionszeit sowie die Anzahl fehlerhafter Reaktionen mit ein.

### **2.2.3 „famous faces“-Paradigma**

#### **2.2.3.1 Erstellung und Material**

Das in der vorliegenden Studie verwendete „famous faces“-Paradigma stellt eine experimentelle Version des *Famous Faces Tests* von Hennig-Fast, Fujiwara und Markowitsch (2008) dar. Beim *Famous Faces Test* handelt es sich um ein Verfahren zur Erfassung der Gesichtererkennung und semantischer Altgedächtnisleistungen aus sieben Dekaden (1940er Jahre bis heute). Den Probanden werden standardisierte schwarz-weiß Fotos von 70 berühmten Personen aus verschiedenen gesellschaftlichen Bereichen (Politik, Sport, Medien/Kultur) vorgelegt. Um die Vergleichbarkeit der verschiedenen Fotos zu gewährleisten, wurden die Portraits der einzelnen Personen bezüglich verschiedener Kriterien wie Ansicht, Farbe und Detailinformationen angeglichen. Aufgabe des Probanden ist es den Namen der jeweiligen Person sowie zugehörige

Fakten (z.B. Beruf, Herkunftsland) zu nennen. Dies soll zunächst im Rahmen des freien Abrufs der geforderten Informationen geschehen. Ist der freie Abruf nicht möglich, wird ein rekognitionsabhängiger Faktenabruf durchgeführt. Dies bedeutet, dass der Proband zu jedem Portraitfoto eine Liste von vier Namen vorgelegt bekommt, darunter drei fiktive Namen sowie der tatsächliche Name der Person. Die Aufgabe des Probanden ist es den zutreffenden Namen auszuwählen. Dann wird er nochmals nach weiteren mit der jeweiligen Person assoziierten Fakten gefragt. Die Korrelationen der Gesamtleistung im *Famous Faces Test* (Hennig-Fast et al., 2008) mit kognitiven Basisleistungen zeigten, dass die Testleistung in einem engen Zusammenhang zum verbalen Wissen steht, nicht hingegen zum Medienkonsum sowie zu anterograden Gedächtnisleistungen (Hennig-Fast et al., 2008).

Für die vorliegende Studie wurde der *Famous Faces Test* (Hennig-Fast et al., 2008) so abgewandelt, dass er als experimentelles Paradigma während der fMRT-Untersuchung durchgeführt werden konnte. Um eine hohe statistische Aussagekraft des fMRT-Experiments zu gewährleisten, wurden im Rahmen des experimentellen Paradigmas 60 berühmte und 60 nicht berühmten Personen gezeigt. Um die Bekanntheit der berühmten Personen sicherzustellen, wurde vor dem eigentlichen fMRT-Experiment eine Pilotstudie mit 32 gesunden Versuchspersonen unterschiedlichen Alters ( $M = 39.47$  Jahre,  $SD = 15.89$ , Spannweite: 19-78 Jahre) und Geschlechts (22 Frauen, 10 Männer) durchgeführt. Im Rahmen der Pilotstudie wurden die Portraitfotos von 48 international bekannten und 50 national bekannten Frauen und Männern präsentiert. Die Aufgabe der Probanden war es, zu beurteilen, ob sie die gezeigten Personen kannten und – wenn möglich – deren Namen zu nennen. Die Portraitfotos der im Pilotexperiment insgesamt verwendeten 98 berühmten Personen entstammten zum Teil dem *Famous Faces Test* (Hennig-Fast et al., 2008), zum Teil wurden sie aus im Internet veröffentlichten Datenbanken entnommen. Anschließend wurden aus der Gruppe der international bekannten sowie der national bekannten Personen jeweils diejenigen 30 Personen ausgewählt, die im Pilotexperiment von den meisten Probanden als berühmt eingestuft worden waren sowie bei denen die Nennung des Namens möglich war. Eine Auflistung der Namen dieser 30 international und 30 national berühmten Personen findet sich im Anhang (vgl. Anhang L). Für die Portraitfotos der 60 nicht berühmten Personen wurden private Aufnahmen der Versuchsleiterin verwendet.

Das „famous faces“-Paradigma besteht aus drei experimentellen Bedingungen: Gesichtererkennung, Geschlechtsklassifikation sowie Kontrollbedingung (vgl. Punkt 2.2.3.2). In den Bedingungen Gesichtererkennung und Geschlechtsklassifikation werden jeweils die Gesichter 30 berühmter Personen (15 international bekannt, 15 national bekannt) und 30 nicht berühmter Personen präsentiert. In beiden Versuchsbedingungen erfolgte sowohl innerhalb der jeweiligen Versuchsbedingung als auch zwischen den beiden Bedingungen ein Matching der berühmten und nicht berühmten Personen hinsichtlich Alter und Geschlecht. In der Kontrollbedingung wurden zudem 30 unkenntlich gemachte Gesichter, sogenannte „scrambled faces“ verwendet. Diese wurden zur Hälfte aus Portraitfotos der Gesichtererkennungs-Bedingung und zur Hälfte aus Portraitfotos der Geschlechterklassifikations-Bedingung entnommen und mit Hilfe des Bildbearbeitungsprogramms IMAGE 3.0 generiert, das ein „Fourier phase randomization“ Verfahren verwendet (Näsänen, 1999). Mit Hilfe dieses Verfahrens werden sogenannte „high-level“ Merkmale (z.B. Form) von Gesichtern unkenntlich gemacht, wohingegen „low-level“ Merkmale (z.B. Helligkeit, Kontrast, Farbverteilung, räumliche Frequenzverteilung) erhalten bleiben.

Für alle Stimuli, d.h. Portraitfotos und „scrambled faces“, wurde dasselbe Farbspektrum (Graustufen) und dieselbe Größe ( $271 \times 382$  Pixel) benutzt. Als Bildbearbeitungsprogramm wurde GIMP (GNU Image Manipulation Program; [www.gimp.org](http://www.gimp.org)) (Version 2.2.13) verwendet. Weiterhin wurde darauf geachtet, dass alle Portraitfotos vergleichbar hinsichtlich Ansicht (Frontalansicht), Detailinformationen, optischer Erscheinung und Gesichtsausdruck (lächelnd oder neutral) sind. Es wurde zudem sichergestellt, dass es nicht möglich war aufgrund der optischen Erscheinung (Kleidung, Frisur etc.) darauf zu schließen, ob die gezeigte Person berühmt ist oder nicht.

#### 2.2.3.2 Versuchsbedingungen

Wie bereits unter Punkt 2.2.3.1 erwähnt, wurden für die fMRT-Untersuchung insgesamt drei experimentelle Bedingungen verwendet, die sich vor allem hinsichtlich ihres Schwierigkeitsgrades und den damit verbundenen kognitiven Anforderungen unterscheiden:

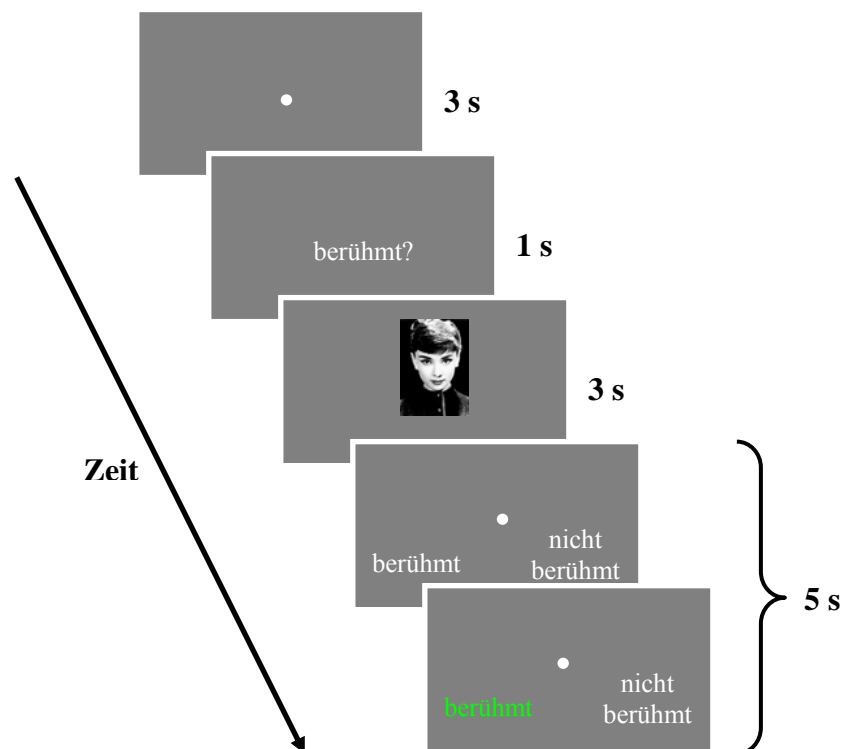
- Gesichtererkennung
- Geschlechtsklassifikation
- Kontrollbedingung

Die Bedingungen „Gesichtererkennung“ und „Geschlechtsklassifikation“ enthielten jeweils 60 Trials, die Kontrollbedingung enthielt 30 Trials, so dass das „famous faces“-Paradigma insgesamt aus 150 Trials bestand. Jedes Trial dauerte 12 Sekunden, was eine Länge des experimentellen Paradigmas von insgesamt exakt 30 Minuten ergibt. Die Darbietung aller 150 Trials erfolgte in pseudorandomisierter Reihenfolge. Sobald ein Trial beendet war, begann unmittelbar danach das nächste Trial.

Die Probanden wurden zu Beginn des fMRT-Experiments instruiert, während des gesamten Paradigmas zu versuchen, die Bildschirmmitte zu fixieren, welche durch einen weißen Fixationspunkt bzw. die Itemposition gekennzeichnet war. Weiterhin wurden sie darauf hingewiesen, den bei allen drei experimentellen Bedingungen erforderlichen Tastendruck möglichst schnell abzugeben, da ihre Reaktionszeiten erfasst und für die weitere statistische Analyse verwendet wurden. Im Folgenden wird detailliert auf jede der drei Bedingungen eingegangen.

#### a) Gesichtererkennung

Abbildung 2.1 liefert einen schematischen Überblick über den zeitlichen Ablauf der Versuchsbedingung „Gesichtererkennung“.

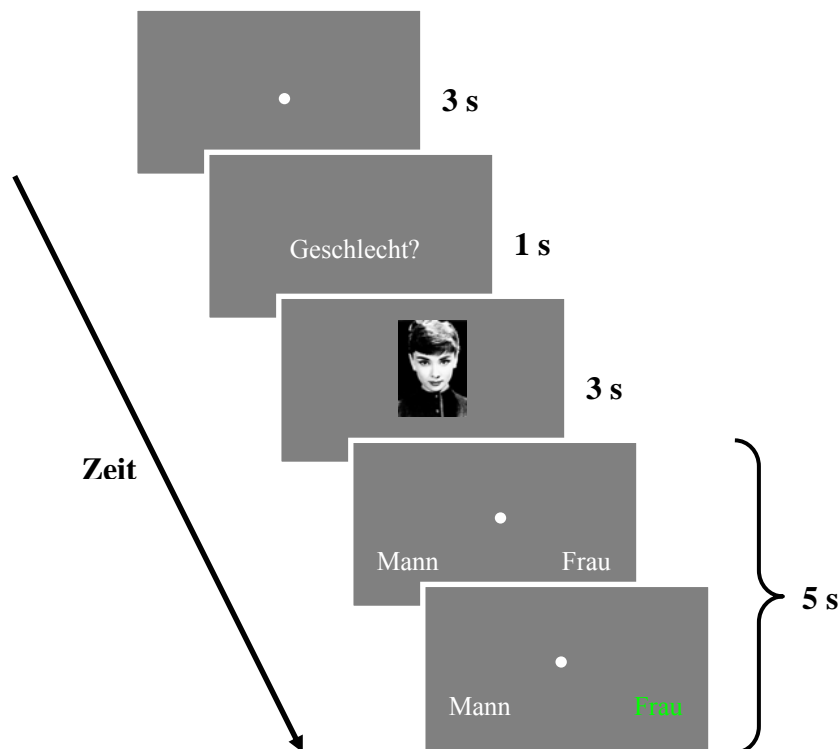


**Abbildung 2.1:** Zeitlicher Ablauf der experimentellen Bedingung „Gesichtererkennung“.

Zu Beginn jeden Trials leuchtete für drei Sekunden ein zentraler weißer Fixationspunkt auf, der von den Probanden fixiert werden sollte. Dann leuchtete für eine Sekunde die Frage „berühmt?“ auf. Anschließend wurde in der Bildschirmmitte für eine Dauer von drei Sekunden das Bild einer berühmten oder nicht berühmten Person präsentiert. Die Aufgabe der Probanden war es, während sie das Bild betrachteten, die Berühmtheit der gezeigten Person zu beurteilen. Handelte es sich um eine als berühmt beurteilte Person, sollten die Probanden versuchen, gedanklich auch den Namen der Person abzurufen, ohne diesen jedoch laut auszusprechen. Diese zusätzliche Instruktion wurde gegeben, um so das gedankliche Benennen der berühmten Personen über alle Probanden hinweg kontrollieren zu können. Das Fehlen dieser Instruktion hätte ansonsten möglicherweise zur Folge gehabt, dass manche Probanden in automatisierter Weise die Namen der berühmten Personen erinnert hätten und andere nicht, so dass keine experimentelle Kontrolle über den Namensabruf gegeben gewesen wäre und dieser somit eine potentielle konfundierende Variable darstellen hätte können. Anschließend sollten die Probanden innerhalb eines Zeitraumes von fünf Sekunden per Tastendruck beurteilen, ob die gezeigte Person berühmt war oder nicht. Da auf diese Weise lediglich die Korrektheit der Berühmtheitsurteile erfasst werden konnte, wurde unmittelbar im Anschluss an die fMRT-Untersuchung ein Verhaltensexperiment durchgeführt, bei dem das Benennen der berühmten Personen gefordert wurde (vgl. Punkt 2.2.3.2). Sobald die Probanden die entsprechende Taste gedrückt hatten, wurde die Schrift auf der Seite, auf der sie gedrückt hatten, grün. Dies diente als Rückmeldung darüber, dass der Tastendruck registriert worden war, gab jedoch keine Auskunft darüber, ob die korrekte Taste gedrückt worden war. Nachdem der Tastendruck erfolgt war, leuchtete die grüne Schrift solange auf, bis der Zeitraum von fünf Sekunden vorbei war. Dann begann das nächste Trial. Erfolgte der Tastendruck nicht oder verspätet erst nach der Antwortphase von fünf Sekunden, wurde dies als „Auslasser“ registriert und es erschien kein Feedback. Auch in diesem Fall begann nach fünf Sekunden das nächste Trial.

## b) Geschlechtsklassifikation

In Abbildung 2.2 ist der zeitliche Ablauf der Versuchsbedingung „Geschlechtsklassifikation“ dargestellt.



**Abbildung 2.2:** Zeitlicher Ablauf der experimentellen Bedingung „Geschlechtsklassifikation“.

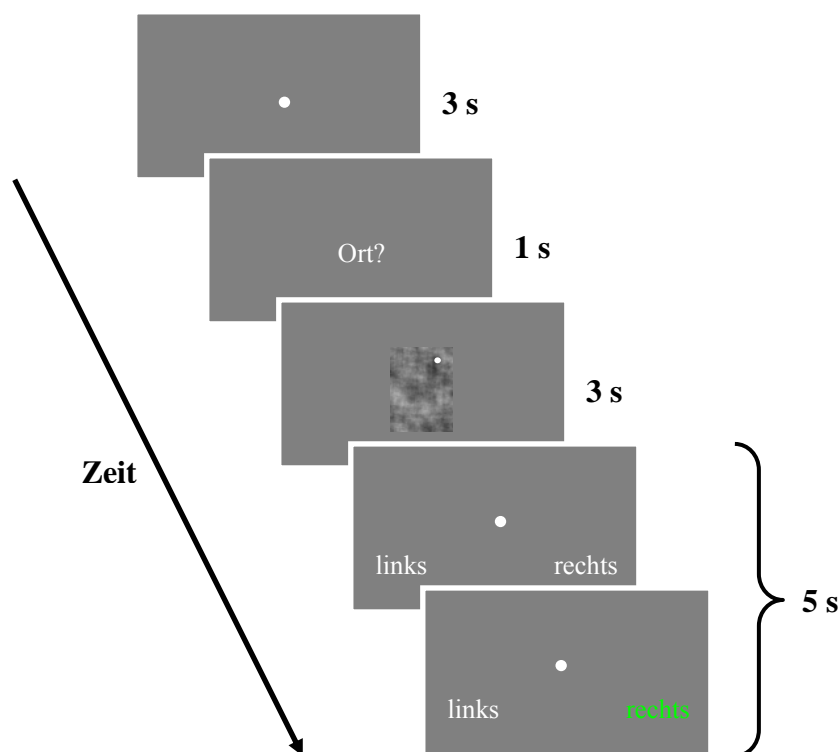
Zu Beginn jeden Trials leuchtete auch bei dieser experimentellen Bedingung drei Sekunden lang ein zentraler weißer Fixationspunkt auf, der von den Probanden fixiert werden sollte. Danach leuchtete für eine Sekunde die Frage „Geschlecht?“ auf. Anschließend wurde in der Bildschirmmitte für eine Dauer von drei Sekunden das Bild einer berühmten oder nicht berühmten Person präsentiert. Die Probanden sollten bei dieser Versuchsbedingung jedoch nicht über die Berühmtheit der gezeigten Person entscheiden, sondern lediglich deren Geschlecht klassifizieren. Dann sollten sie innerhalb eines Zeitraumes von fünf Sekunden per Tastendruck das Ergebnis der Geschlechtsklassifikation (Mann versus Frau) mitteilen. Sobald die Probanden die entsprechende Taste gedrückt hatten, wurde die Schrift auf der Seite, auf der sie gedrückt hatten, grün. Dies diente auch bei dieser Aufgabe als Rückmeldung darüber, dass der Tastendruck registriert worden war, gab jedoch keine Auskunft darüber, ob die korrekte Taste gedrückt worden war. Nachdem der Tastendruck erfolgt war, leuchtete die grüne Schrift solange auf, bis der Zeitraum von fünf Sekunden vorbei war. Dann begann das nächste Trial. Erfolgte der Tastendruck nicht oder verspätet erst nach der

Antwortphase von fünf Sekunden, wurde dies als „Auslasser“ registriert und es erschien kein Feedback. Auch in diesem Fall begann nach fünf Sekunden das nächste Trial.

Die Bedingung „Geschlechtsklassifikation“ wurde verwendet, um Gedächtnisprozesse zu untersuchen, die dem expliziten Abruf von Informationen vorausgehen. So ist davon auszugehen, dass die Probanden bei dieser Aufgabe registrierten, ob es sich bei den gezeigten Portraitfotos um berühmte oder nicht berühmte Personen handelte, jedoch nicht versuchten, die Namen der berühmten Personen abzurufen. Deshalb ist zu vermuten, dass bei der Betrachtung der berühmten Personen in dieser Bedingung ein Gefühl von Vertrautheit entsteht, ohne dass ein willentlich gesteuerter expliziter Namensabruf stattfindet.

### c) Kontrollbedingung

Der zeitliche Ablauf der Kontrollbedingung ist in Abbildung 2.3 dargestellt.



**Abbildung 2.3:** Zeitlicher Ablauf der Kontrollbedingung.

Die Kontrollbedingung war bewusst sehr einfach konzipiert und diente bei der fMRT-Untersuchung als Baseline. Zu Beginn jeden Trials leuchtete drei Sekunden lang ein zentraler weißer Fixationspunkt auf, der von den Probanden fixiert werden sollte. Dann leuchtete für eine Sekunde die Frage „Ort?“ auf. Anschließend wurde in der

Bildschirmmitte für eine Dauer von drei Sekunden ein mit dem unter Punkt 2.2.3.1 beschriebenen Verfahren unkenntlich gemachtes Bild, d.h. ein sogenanntes „scrambled face“, präsentiert. Innerhalb dieses Bildes befand sich ein kleiner weißer Punkt, der bei der Hälfte der insgesamt 30 Trials dieser Bedingung auf der linken und bei der anderen Hälfte auf der rechten Seite platziert war. Die exakte Position des weißen Punktes war bei allen 30 Trials zufällig gewählt, konnte jedoch immer eindeutig einer Bildseite zugeordnet werden. Der Proband sollte beurteilen, auf welcher Seite des Bildes sich der Punkt befand (links versus rechts.) Dann sollte der Proband innerhalb eines Zeitraumes von fünf Sekunden per Tastendruck das Ergebnis dieser Beurteilung mitteilen. Die Antwort- bzw. Feedbackphase verlief bei der Kontrollbedingung so wie bei den beiden anderen experimentellen Bedingungen.

Die Kontrollbedingung war hinsichtlich ihres Ablaufs vergleichbar gestaltet wie die Gesichtererkennungs- und Geschlechtsklassifikations-Bedingung. Dies diente dazu den Einfluss möglicher konfundierender Variablen (z.B. Lesen der Frage sowie der beiden möglichen Antwortalternativen, Betrachten des präsentierten Bildes, mit dem Tastendruck assoziierte Entscheidungsprozesse und motorische Reaktionen) auf die zerebrale Aktivierung über alle experimentellen Bedingungen konstant zu halten.

### 2.2.3.3 Verhaltensexperiment im Anschluss an die fMRT-Untersuchung

Bei der experimentellen Bedingung „Gesichtererkennung“ war es während der fMRT-Untersuchung möglich über den Tastendruck die Korrektheit der Berühmtheitsurteile zu erfassen, es konnte jedoch nicht überprüft werden, ob die berühmten Personen tatsächlich korrekt benannt wurden, da dieser Prozess bei den Probanden nur auf gedanklicher Ebene ablief und kein Verhaltenskorrelat hatte. Aus diesem Grund wurden den Probanden unmittelbar im Anschluss an die fMRT-Untersuchung in einem Verhaltensexperiment nochmals die Portraitfotos der berühmten Personen gezeigt und ihre Aufgabe war es, nun auch die Namen der Personen zu nennen. Hierbei wurden nicht nur die 30 berühmten Personen aus der Bedingung „Gesichtererkennung“, sondern auch die 30 berühmten Personen aus der Bedingung „Geschlechtsklassifikation“ verwendet. Erfasst wurde bei jedem Probanden der Prozentsatz der korrekt benannten berühmten Personen.

## 2.2.4 Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)

### 2.2.4.1 fMRT – theoretischer Hintergrund

Die folgende Darstellung stützt sich – soweit nicht anders gekennzeichnet – auf einen Text von Mandeville und Rosen (2002).

fMRT basiert auf der Tatsache, dass bei der Aktivierung zerebraler Funktionen wie z.B. Motorik oder Kognition die neuronale Aktivität in bestimmten Gehirnarealen zunimmt. Dies geht mit erhöhter Stoffwechselaktivität einher, wobei der erhöhte Energie- und Sauerstoffverbrauch zu einer Erweiterung der Blutgefäße und somit zu einem Anstieg der Perfusion führt.

Obwohl bekannt ist, dass fMRT eine Kopplung zwischen neuronaler Aktivität und Hämodynamik zugrunde liegt, sind viele Details dieses Prozesses noch unklar (Heeger & Ress, 2002). Logothetis, Pauls, Augath, Trinath und Oeltermann (2001) postulierten aufgrund der Ergebnisse einer Studie, in der fMRT-Daten mit den Daten lokaler Feldpotentiale und „Single-Unit“- bzw. „Multi-Unit“-Ableitungen verglichen wurden, dass der BOLD-Kontrast (vgl. nächster Abschnitt) nicht das Feuern lokaler Neuronenpopulationen widerspiegelt, sondern Input und intrakortikale Verarbeitung eines gegebenen Kortexareals, d.h. Aktivierung unterhalb der Depolarisationsschwelle (postsynaptische Potentiale).

Die verschiedenen hämodynamischen Reaktionen (Blutfluss, Blutvolumen, Blutoxygenierung) werden mit unterschiedlichen fMRT-Methoden aufgezeichnet. Im Folgenden wird auf die Detektion von MR-Signalveränderungen im Zusammenhang mit Veränderungen der Blutoxygenierung eingegangen, da diese Methode insgesamt am häufigsten verwendet wird und auch in der vorliegenden Studie benutzt wurde. Hierbei nutzt man den intrinsischen Kontrast des körpereigenen Blutes aus – abhängig vom jeweiligen Sauerstoffgehalt. Dies wird als **BOLD-Effekt** (*Blood Oxygenation Level Dependent*) bezeichnet (Ogawa, Lee, Kay & Tank, 1990). Blut beinhaltet oxygeniertes und desoxygeniertes Hämoglobin. Deoxyhämoglobin ist paramagnetisch, Oxyhämoglobin hingegen diamagnetisch (Pauling & Coryvill, 1936), woraus unterschiedliche Signalintensitäten resultieren, die jedoch im Normalfall minimal und nicht erkennbar sind. Diamagnetisches, oxygeniertes Hämoglobin hat keinen Einfluss auf das MR-Signal, wohingegen paramagnetisches, desoxygeniertes Hämoglobin zu lokalen Feldinhomogenitäten und somit zu einer Verringerung des MR-Signals (verkürztes  $T_2^*$ ) führt. Mittels stark suszeptibilitätsempfindlicher (Gradienten-Echo-) Sequenzen ist die Bestimmung von Oxygenierungsunterschieden bei verschiedenen

Graden kognitiver oder sensorimotorischer Aktivierung möglich. Bei Aktivierung nimmt die Durchblutung regional stärker zu als der Sauerstoffverbrauch (Überkompensation), so dass relativ gesehen die Deoxyhämoglobin-Konzentration auf der venösen Seite des Kapillarsystems abnimmt und der Gehalt an diamagnetischem Oxyhämoglobin zunimmt, was zu einem Anstieg der Signalintensität des regional aktivierten Gehirnareals führt. Indem man Blut auf diese Weise als endogenes Kontrastmittel benutzt, können mittels ultra-schneller MRT-Methoden (z.B. EPI) die transienten Veränderungen des MR-Signals, die diese hämodynamischen Prozesse begleiten, aufgezeichnet werden.

BOLD-Bildgebung ist ein indirekter Weg neuronale Aktivität abzubilden und unterliegt einigen methodischen Einschränkungen, auf die im Folgenden kurz eingegangen werden soll. Das BOLD-Signal als Reaktion auf einen kurzen Stimulus hat einen charakteristischen zeitlichen Verlauf. Die Amplitude des Signals steigt mit einer Latenz von über 2.5 Sekunden nach der Präsentation des Stimulus an, erreicht nach ca. 5-6 Sekunden ihr Maximum und kehrt nach ca. 25 Sekunden zum Ausgangsniveau zurück (Boynton, Engel, Glover & Heeger, 1996). Da das BOLD-Signal an hämodynamische Prozesse gekoppelt ist und das Blutvolumen weniger als ca. sechs Prozent der grauen und weißen Hirnsubstanz ausmacht, liegt die Veränderung der Amplitude des BOLD-Signals bei einem Magnetfeld von 3.0 Tesla aufgrund des sehr niedrigen „Signal-zu-Rauschen“-Verhältnisses lediglich in einem Bereich von drei bis fünf Prozent (Desai, 2006). Zudem ist die hämodynamische Reaktion, die sich im zeitlichen Verlauf des BOLD-Signals widerspiegelt, wesentlich langsamer und dauert länger an als die Reaktionen auf neuronaler Ebene. Dies führt zu einer relativ geringen zeitlichen Auflösung und – wenn kurze Stimuli wiederholt präsentiert werden – zu einer Überlappung der BOLD-Reaktionen. Außerdem ist auch die räumliche Auflösung hämodynamischer Prozesse wesentlich geringer als die der neuronalen Aktivität.

Die starke Zunahme von fMRT-Untersuchungen im Bereich der neuro-wissenschaftlichen Grundlagenforschung während der vergangenen zehn Jahre wird begründet durch die sichere und nicht-invasive Art der Methode sowie durch Fortschritte im Bereich der Datenakquisition und -auswertung. Der große Vorteil der fMRT gegenüber der Computertomographie (CT) ist, dass sie keine ionisierende Strahlung verwendet und eine deutlich höhere räumliche Auflösung hat. Zudem benötigt fMRT im Gegensatz zur Positronen-Emissions-Tomographie (PET) kein externes Kontrastmittel in Form von radioaktiven Tracersubstanzen.

#### 2.2.4.2 Stimuli und technische Ausstattung

Die Generierung und Präsentation der Stimuli für die fMRT-Untersuchung erfolgte mit Hilfe des Programms Presentation (Neurobehavioral Systems Inc., Albany, CA, USA) (Version 10.0) auf einem Standard-PC mit der Bildschirmauflösung  $1280 \times 1024$  Pixel. In Presentation ist eine Trigger-Funktion implementiert, die gewährleistet, dass die selbst programmierten Szenarien zeitlich exakt mit dem Kernspintomographen synchronisiert werden können. Die Stimuli wurden mit einem D-ILA LCD-Projektor (JVC Corp., Japan) auf einen Rück-Projektionsbildschirm (Größe:  $80 \times 80 \text{ cm}^2$ ) projiziert, der sich an der vorderen Scanneröffnung befand.

Wie den Abbildungen 2.1, 2.2 und 2.3 entnommen werden kann, war die Hintergrundfarbe des Bildschirms grau (RGB-Koordinaten: 112, 112, 112). Die Wörter wurden in weißer Farbe (RGB-Koordinaten: 255, 255, 255) bzw. im Rahmen der Feedbackphase in hellgrüner Farbe (RGB-Koordinaten: 0, 255, 0) dargeboten. Die Schriftgröße betrug 36 Pixel, als Schriftart wurde Times New Roman verwendet. Die Größe der präsentierten Portraitbilder betrug  $271 \times 382$  Pixel.

Die fMRT-Untersuchung wurde an einem 3-Tesla Kopf-Scanner (Magnetom Allegra; Siemens Inc., Erlangen, Deutschland) durchgeführt, der mit schnellen Gradienten, die die Durchführung von „echo planar imaging“ (EPI) ermöglichten, ausgestattet war und mit einer standardmäßigen Einkanal-Radiofrequenz-Kopfspule, die der Transmission und dem Empfang der Signale diente.

#### 2.2.5 Voxelbasierte Morphometrie (VBM)

Die im Rahmen der fMRT-Untersuchung erhobenen anatomischen T1-gewichteten Scans (vgl. Punkt 2.3.1.3) können für VBM herangezogen werden. VBM stellt ein vollautomatisiertes und weitverbreitetes Verfahren dar, mit Hilfe dessen ein voxelbasierter Vergleich der lokalen Konzentration bzw. Dichte der grauen Substanz zwischen zwei Probandengruppen durchgeführt werden kann (Ashburner & Friston, 2000). VBM wird besonders häufig für die Untersuchung der Pathologie verschiedener neurodegenerativer Erkrankungen benutzt, wobei die Annahme besteht, dass zwischen spezifischen Mustern zerebraler Atrophie, die mit einer Reduktion der lokalen Dichte der grauen Substanz einhergehen, und beobachtbaren kognitiven Defiziten eine enge Beziehung besteht (Senjem, Gunter, Shiung, Petersen & Jack, 2005). Erwähnt werden muss, dass VBM jedoch keine Aussagen über histopathologische Veränderungen auf neuronaler Ebene erlaubt, wie sie z.B. bei der Alzheimer-Demenz durch das

Vorhandensein extrazellulärer amyloider Plaques und intrazellulärer Neurofibrillenknäuel gegeben sind.

## **2.3 Untersuchungsablauf und experimentelles Design**

### **2.3.1 Untersuchungsablauf**

Die vollständige Datenerhebung der Studie erfolgte zwischen März 2007 und März 2008. Mit allen Studienteilnehmern wurde ein telefonisches Interview durchgeführt. Zudem fanden im Rahmen der erforderlichen Testungen an drei verschiedenen Terminen persönliche Kontakte statt. So wurden bei jedem Probanden eine neuropsychologische Untersuchung (einschließlich neurologischer Untersuchung sowie Blutentnahme/Genotypisierung), eine fMRT-Untersuchung sowie eine persönliche Mitteilung der Untersuchungsergebnisse durchgeführt. Soweit es organisatorisch möglich war, wurde darauf geachtet, dass die zeitlichen Abstände zwischen telefonischem Erstkontakt, neuropsychologischer Untersuchung, fMRT-Untersuchung und Befundbesprechung nicht länger als jeweils zwei Wochen waren.

#### **2.3.1.1 Telefonisches Interview**

Im telefonischen Erstkontakt wurde mit allen ca. 300 Personen, die sich als Reaktion auf die Zeitungsannoncen sowie die Handzettel gemeldet hatten, ein ausführliches Anamnesegespräch geführt (vgl. Punkt 2.1.1; vgl. Anhang D), in dessen Verlauf überprüft wurde, ob potentielle Ausschlusskriterien (z.B. neurologische oder psychiatrische Erkrankungen, schwere körperliche Erkrankungen) vorlagen. Zudem wurden Informationen über Ablauf, Inhalt und Zweck der Studie gegeben. Es wurden nur die Personen zur neuropsychologischen Testung eingeladen, bei denen keine Ausschlusskriterien zu eruieren waren.

#### **2.3.1.2 Neuropsychologische Untersuchung und ApoE-Genotypisierung**

Beim ersten Termin fanden in den Räumlichkeiten der Gedächtnisambulanz der Psychiatrischen Universitätsklinik Regensburg eine ausführliche neuropsychologische Testung sowie die für die ApoE-Genotypisierung erforderliche Blutentnahme und eine neurologische Untersuchung statt, bei der die Probanden auch auf okulomotorische Auffälligkeiten hin untersucht wurden.

Vor den erwähnten Untersuchungen wurden die Probanden in schriftlicher Form über den Ablauf und Zweck der neuropsychologischen Diagnostik (vgl. Anhang F) sowie der

Blutentnahme und der damit verbundenen Genotypisierung aufgeklärt (vgl. Anhang G). Jede Versuchsperson wurde ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die Teilnahme an der Studie freiwillig war und dass sie jederzeit und mit sofortiger Wirkung ohne Angabe von Gründen und ohne mit persönlichen Nachteilen rechnen zu müssen die Teilnahme an der Studie abbrechen und die Löschung sämtlicher personenbezogener Daten verlangen könne. Zudem wurden die Probanden darüber informiert, dass die personenbezogenen Daten vertraulich gemäß den gesetzlichen Datenschutzbestimmungen behandelt und in pseudonymisierter Form abgespeichert und weiterverarbeitet wurden, so dass keine Rückschlüsse auf individuelle Personen möglich waren. Vor dem Testbeginn wurden von jedem Probanden Einverständniserklärungen sowohl bezüglich der neuropsychologischen Diagnostik (vgl. Anhang H) als auch der genetischen Analyse unterzeichnet (vgl. Anhang I).

Zur Einstufung des kognitiven Leistungsniveaus wurde dann bei allen älteren Probanden die *CERAD-NP* (Morris et al., 1989) durchgeführt. Weiterhin wurden bei allen Probanden, d.h. auch bei der experimentellen Gruppe der jungen gesunden Personen, als Screeningverfahren der *Wortschatztest WST* (Schmidt & Metzler, 1992), das *Beck-Depressions-Inventar BDI II* (Hautzinger, Bailer, Worall & Keller, 1995) sowie die *Symptom-Checkliste SCL-90-R* (Franke, 1995) durchgeführt. Alle Instruktionen wurden vor dem jeweiligen Test mündlich erteilt, bei *BDI II* und *SCL-90-R*, welche als Fragebögen konzipiert sind, lagen die Instruktionen zusätzlich schriftlich vor.

Sobald ein Proband alle Screeningverfahren absolviert hatte, die unter Punkt 2.1.1 beschriebenen Einschlusskriterien erfüllte und der Teilnahme an der Studie zugestimmt hatte, folgte die neurologische Untersuchung sowie bei den Gruppen der älteren Studienteilnehmer die für die ApoE-Genotypisierung erforderliche Blutentnahme. Die genetische Analyse wurde am Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin des Universitätsklinikums Regensburg vorgenommen. Zudem wurde die familiäre Vorbelastung bezüglich der Demenz vom Alzheimer Typ erhoben.

Dann erfolgte die eigentliche neuropsychologische Diagnostik. Begonnen wurde mit dem Händigkeitsfragebogen von Raczkowski, Kalat und Nebes (1974) in der Kurzfassung von Chapman und Chapman (1987). Es folgten der *Benton Facial Recognition Test* (Benton et al., 1978) und der *Topographical Recognition Memory Test* (Warrington, 1996). An vierter Stelle schloss sich der Subtest „Alertness“ der computergestützten *Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung TAP* (Zimmermann &

Fimm, 2002) an. Dann wurden der *Recognition Memory Test for Faces* (Warrington, 1984) und die Lerndurchgänge des *Gesichter-Namen-Lerntests GNL* (Schuri & Benz, 2000) absolviert. Um eine systematische Beschäftigung der Probanden mit dem Lernmaterial des *GNL* zu unterbinden, schlossen sich nun die übrigen *TAP*-Subtests an: Zuerst der Subtest „*Arbeitsgedächtnis*“, dann der Subtest „*Flexibilität nonverbal*“ mit den drei unter Punkt 2.2.2.5 erläuterten Versuchsbedingungen. Zum Ende der Testung wurden die Behaltensleistungen der im *GNL* erlernten Gesichter-Namen-Paarassoziationen mittels freier Reproduktion, „cued recall“, und – bei Fehlern im „cued recall“ – mittels einer Gesichter-Namen-Zuordnung überprüft.

Die Reihenfolge der Fragebögen und neuropsychologischen Tests sowie der komplette Untersuchungsablauf beim ersten Termin wurden während des gesamten Experiments für alle Studienteilnehmer beibehalten.

Die Dauer der neuropsychologischen Testung (einschließlich Screeningverfahren) betrug in etwa 2.5 Stunden. Pausen waren entsprechend der individuellen Leistungsfähigkeit eines jeden Probanden jederzeit möglich. Aufgrund einer geringeren kognitiven Belastbarkeit und damit einhergehend einer rascheren Ermüdung war es bei einem Teil der aMCI-Patienten erforderlich die neuropsychologische Testung auf zwei getrennte Untersuchungstermine aufzuteilen.

Fragen zu den verwendeten Fragebögen und neuropsychologischen Testverfahren sowie zum Ablauf und Zweck der Studie wurden zu jedem Zeitpunkt beantwortet. Auf mögliche Verständnisschwierigkeiten der Probanden, welche die neuropsychologischen Testverfahren betrafen, wurde von Seiten der Versuchsleiterin so lange eingegangen, bis ein für die korrekte Durchführung der Aufgaben ausreichendes Verständnis gewährleistet war.

### 2.3.1.3 fMRT-Untersuchung

Beim zweiten Termin fand die fMRT-Untersuchung statt. Diese wurde am 3-Tesla Kopf-Scanner der Abteilung für Neuroradiologie der Neurologischen Universitätsklinik im Bezirksklinikum Regensburg durchgeführt wurde (vgl. Abbildung 2.4). Zu Beginn wurden die Probanden in schriftlicher Form über den Ablauf, die Risiken und mögliche Kontraindikationen der bevorstehenden



**Abbildung 2.4:**  
3-Tesla Kopf-Scanner

fMRT-Untersuchung informiert (vgl. Anhang J) und mussten eine Einverständniserklärung unterschreiben (vgl. Anhang K). Anschließend wurden in mündlicher Form die drei experimentellen Bedingungen erklärt und so lange auf mögliche Verständnisschwierigkeiten oder Unsicherheiten der Probanden eingegangen, bis ein ausreichendes Verständnis, das für die korrekte Durchführung des Experiments notwendig war, sichergestellt war.

Bei der folgenden fMRT-Untersuchung lagen die Studienteilnehmer entspannt auf dem Rücken im Kernspintomographen, wobei sich ihr Kopf in einer Kopfspule befand und mit Schaumstoff fixiert wurde, um Bewegungsartefakte zu vermeiden. Zur Reduktion des durch den MR-Scanner verursachten Lärms (bis zu 120 dB) trugen die Probanden Ohrstöpsel und Kopfhörer. Für den Fall unerwarteter Komplikationen während der fMRT-Messung (z.B. klaustrophobische Reaktionen, körperliches Unwohlsein) wurde in die linke Hand der Versuchspersonen ein „Notfall-Ball“ gelegt, den sie bei Bedarf drücken konnten.

Über der Kopfspule war ein Spiegel auf eine derartige Weise angebracht, dass die Versuchspersonen die vordere Scanneröffnung im Blickfeld hatten, wo sich ein Projektionsbildschirm befand, auf den mit einem LCD-Projektor die in der jeweiligen Versuchsbedingung verwendeten Stimuli projiziert wurden. Die Entfernung vom Spiegel zum Projektionsbildschirm betrug 63 cm, der Spiegel war ungefähr 2 cm von den Augen der Probanden entfernt. Der Raum war abgedunkelt, so dass die Stimuli auf dem Projektionsbildschirm gut zu erkennen waren.

In die rechte Hand der Probanden wurde eine Lumitouch (Photon Control, Burnaby, Canada) „optical response“-Box gelegt. Über diese „response“-Box sollten die Probanden die im Rahmen des „famous faces“-Paradigmas geforderten dichotomen Entscheidungen („berühmt“ vs. „nicht berühmt“, „Mann“ vs. „Frau“, „links“ vs. „rechts“) per Tastendruck mitteilen. Der Tastendruck erfolgte, indem die Probanden mit dem Zeigefinger bzw. Mittelfinger ihrer rechten Hand die entsprechenden Tasten drückten. Reaktionszeiten und Performanzdaten wurden parallel zur fMRT-Untersuchung aufgezeichnet und abgespeichert und anschließend für eine offline-Datenanalyse verwendet.

Zu Beginn der fMRT-Untersuchung erfolgte nach dem Shimming, das am Anfang jeder Messung automatisch ablief und die Homogenität des Magnetfeldes im Scanner erhöhte, ein kurzer Localizer (Scout), der eine erste sagittale Aufnahme des Gehirns der Probanden darstellte und eine Positionierung der für die fMRT-Aufnahmen

zu wählenden Schichten ermöglichte. Da es nicht möglich war, den gesamten Kortex abzubilden, wurden die Schichten – parallel zur AC-PC-Achse (AC: anteriore Kommissur; PC: posteriore Kommissur) – auf den frontalen, temporalen und okzipitalen Kortex gelegt, wohingegen beim Parietallappen nur Aktivierung in inferioren Regionen erfasst werden konnte. Diese Lage der Schichten wurde gewählt, um Aktivierung in Arealen des medialen Temporallappens (vor allem Hippocampus, Gyrus parahippocampalis) abbilden zu können, da auf diesen Arealen der Fokus der vorliegenden Arbeit lag.

Bei der eigentlichen fMRT-Messung wurde während des gesamten experimentellen Paradigmas durchgehend alle 2000 ms (= „time to repeat“ (TR)) mit einem Flipwinkel von  $\alpha = 90^\circ$  ein funktioneller „whole brain“  $T_2^*$ -gewichteter EPI („echo planar imaging“) Scan ausgeführt, der jeweils 30 ms dauerte (= „time to echo“ (TE)) und immer aus 34 Schichten bestand. Die Distanz zwischen den Schichten betrug 0.30 mm und die Aufnahme der Schichten erfolgte „verschachtelt“, was bedeutet, dass bei jedem Scan in aufsteigender Reihenfolge zuerst alle Schichten mit gerader Schichtnummer und dann alle Schichten mit ungerader Schichtnummer aufgenommen wurden. Jede Schicht beinhaltete eine Matrix von  $64 \times 64$  Pixel und hatte eine Voxelgröße von  $3.00 \times 3.00 \times 3.30 \text{ mm}^3$ . Die Größe des „Field of View“ (FoV) betrug  $192 \times 192 \text{ mm}^2$ .

Nachdem das experimentelle fMRT-Paradigma durchgeführt worden war, wurde in sagittaler Orientierung mittels einer MPRAGE (*Multiplanar Rapidly Acquired Gradient Echo*) Sequenz mit TR = 2250 ms und TE = 2.60 ms ein anatomischer  $T_1$ -gewichteter Scan aufgenommen, um ein dreidimensionales anatomisches Modell des Gehirns der Probanden zu erhalten. Dieser bestand aus 160 Schichten ( $256 \times 256$  Pixel pro Schicht) und einer Voxelgröße von  $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$ .

Die gesamte MRT-Untersuchung (funktionelle und anatomische Daten) dauerte ca. 40 Minuten.

Unmittelbar nach der MRT-Untersuchung folgte das unter Punkt 2.2.3.3 beschriebene Verhaltensexperiment, bei dem die Probanden die Namen der im Rahmen des „famous faces“-Paradigmas präsentierten berühmten Personen nennen mussten.

#### 2.3.1.4 Befundbesprechung

Beim letzten Termin wurde mit jedem Probanden in der Gedächtnisambulanz der Psychiatrischen Universitätsklinik eine persönliche Besprechung der Untersuchungs-

befunde durchgeführt. Hierbei wurden in einem ärztlichen Gespräch die Ergebnisse der neuropsychologischen Untersuchung sowie, wenn vom jeweiligen Probanden ausdrücklich gewünscht, das Ergebnis der ApoE-Genotypisierung mitgeteilt. Falls Studienteilnehmer ein auffälliges kognitives Profil in der *CERAD-NP* (Morris et al., 1989) zeigten, wurde ihnen eine weitere ambulante Betreuung durch die Gedächtnisambulanz angeboten.

Alle Probanden erhielten im Rahmen ihrer Studienteilnahme als Aufwandsentschädigung (z.B. für Fahrt- oder Parkkosten) eine Pauschale von 20,00 Euro.

### 2.3.2 Experimentelles Design

Die vorliegende Studie bestand für alle Versuchspersonen aus einem Untersuchungszeitpunkt. Dieser beinhaltete eine ausführliche neuropsychologische Testung sowie eine fMRT-Untersuchung, welche an zwei getrennten Terminen durchgeführt wurden. Alle Probanden durchliefen alle neuropsychologischen Testverfahren sowie alle experimentellen Bedingungen der fMRT-Untersuchung. Eine Ausnahme bildete in diesem Zusammenhang nur die Gruppe der jungen, gesunden Probanden, bei denen aufgrund fehlender Normdaten die *CERAD-NP* (Morris et al., 1989) nicht durchgeführt wurde. Bezogen auf die neuropsychologischen Daten lag der Fokus auf Unterschieden zwischen den fünf experimentellen Gruppen. Die fMRT-Untersuchung hingegen war sowohl als „within groups“-Design als auch als „between groups“-Design konzipiert. Dies bedeutet, dass sowohl innerhalb der experimentellen Gruppen („within groups“-Design) Unterschiede in der Hirnaktivierung – hervorgerufen durch unterschiedliche kognitive Anforderungen der verschiedenen Versuchsbedingungen des „famous faces“-Paradigmas – interessierten als auch Aktivierungsunterschiede zwischen den Gruppen („between-groups“-Design).

Die Reihenfolge der neuropsychologischen Testverfahren war für alle Probanden identisch, die drei Versuchsbedingungen des „famous faces“-Paradigmas wurden nicht blockweise, sondern gemischt in pseudorandomisierter Reihenfolge präsentiert.

Bezogen auf die neuropsychologischen Daten ist nicht davon auszugehen, dass Unterschiede zwischen den verschiedenen experimentellen Gruppen aufgrund systematischer Reihenfolgeeffekte (z.B. abnehmende Motivation, zunehmende Ermüdung) zustande kamen, da diese auf alle Gruppen in gleicher Weise zutrafen. Aufgrund der pseudorandomisierten Darbietung der Versuchsbedingungen des „famous

faces“-Paradigmas ist bei der fMRT-Untersuchung ebenfalls nicht von systematischen Reihenfolgeeffekten auszugehen.

Während der gesamten Studie herrschte Doppelblindheit bezüglich des ApoE-Genotyps der Probanden, was bedeutet, dass weder der Versuchsleiter, der die Untersuchungen durchführte, noch die Versuchsperson über den Genotyp informiert war. Dies lag daran, dass die genetische Analyse bei jedem Probanden nach der Blutentnahme ca. 3 Wochen dauerte und der Genotyp deshalb erst nach Abschluss der neuropsychologischen Testung sowie der fMRT-Untersuchung vorlag. Weiterhin herrschte bei den meisten fMRT-Untersuchungen Doppelblindheit hinsichtlich des kognitiven Status der Probanden. Der Grund hierfür war, dass die neuropsychologische Testung und die fMRT-Untersuchung bei den meisten Probanden von unterschiedlichen Personen durchgeführt wurden (neuropsychologische Testung: cand. psych. Stefanie Feuerer, fMRT-Untersuchung: Dipl.-Psych. Gabriele Frank) und deshalb die Person, welche die fMRT-Untersuchung durchführte, keine Informationen über den kognitiven Status der jeweiligen Versuchsperson hatte. Den Studienteilnehmern wurden die Untersuchungsbefunde (kognitiver und genetischer Status) erst nach Abschluss der Studie im Rahmen der ärztlichen Befundbesprechung mitgeteilt.

Da die Auswahl der Probanden und ihre Zuordnung zu den verschiedenen experimentellen Gruppen nicht zufällig, sondern in Abhängigkeit vom kognitiven sowie genetischen Status erfolgten, handelt es sich bei der vorliegenden Studie um ein Quasi-Experiment (Huber, 2000).

## 2.4 Datenanalyse

### 2.4.1 Analyse der Verhaltensdaten

Die statistische Analyse der Verhaltensdaten erfolgte mit Hilfe des Programmpakets SPSS 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Auf statistisch signifikante Unterschiede in den verwendeten Screeningverfahren (z.B. *Beck-Depressions-Inventar BDI II*, *CERAD-NP*) wurde bereits unter Punkt 2.1.2 eingegangen, da diese der Charakterisierung der Stichproben dienen.

Bei den erhobenen neuropsychologischen Daten (*Benton Facial Recognition Test*, *Topographical Recognition Memory Test*, *Recognition Memory Test for Faces*, *Gesichter-Namen-Lerntest GNL*, *Subtests „Alertness“*, *„Arbeitsgedächtnis“* und *„Flexibilität nonverbal“* der *Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung TAP*) wurden – abhängig vom jeweiligen Testverfahren – für die statistische Analyse die über alle Personen der jeweiligen Versuchsgruppe gemittelten Summenwerte der korrekten Antworten, der fehlerhaften Antworten oder der Auslassungsfehler sowie die mittleren Reaktionszeiten verwendet.

Bei der fMRT-Untersuchung wurden für alle Versuchsbedingungen (Gesichtererkennung, Geschlechtsklassifikation, Kontrollbedingung) die über alle Personen der jeweiligen Versuchsgruppe gemittelten Prozentsätze der korrekt ausgeführten Trials sowie die mittleren Antwortlatenzen bestimmt. Für die Bestimmung der Antwortlatenzen wurden nur die Reaktionszeiten der korrekt ausgeführten Trials verwendet. Bei dem Verhaltensexperiment im Anschluss an die fMRT-Untersuchung flossen für jede Versuchsgruppe die mittleren Prozentsätze der Trials in die statistische Analyse ein, bei denen die Namen der berühmten Personen korrekt wiedergegeben worden waren.

Da bei den erhobenen Parametern nicht von einer Normalverteilung der Merkmale ausgegangen werden kann, die Stichprobenumfänge zu gering für eine Normalverteilungsapproximation und außerdem unterschiedlich groß waren, und zudem keine Varianzhomogenität der Daten gegeben war, wurden nonparametrische Testverfahren verwendet. Alle erhobenen Parameter wurden auf einem  $\alpha$ -Niveau von 5 Prozent zweiseitig auf Unterschiede hinsichtlich der zentralen Tendenz zwischen den verschiedenen Versuchsgruppen („between groups“) und – bei der fMRT-Untersuchung – auch zwischen den verschiedenen Versuchsbedingungen („within groups“) geprüft.

Für die „between groups“-Vergleiche wurden zuerst H-Tests nach Kruskal-Wallis gerechnet und anschließend nonparametrische Paarvergleiche (Mann-Whitney-

Tests für unabhängige Stichproben) durchgeführt. Da die aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon4 signifikant jünger waren als die aMCI-Patienten ohne diesen Genotyp (vgl. Punkt 2.1.2.1) und dieser Altersunterschied möglicherweise eine konfundierende Variable darstellt, erfolgte eine Kontrolle dieser Variable, indem bei den statistischen Vergleichen der Testleistungen der beiden Subgruppen der aMCI-Patienten (siehe Ergebnisteil Punkte 3.1, 3.2.1.2 sowie 3.2.2) die Variable „Alter“ als Kovariate berücksichtigt und eine nonparametrische Kovarianzanalyse (Quade, 1967) durchgeführt wurde.

Bei den „within groups“-Vergleichen kamen zuerst Rangvarianzanalysen nach Friedman zum Einsatz, anschließend wurden nonparametrische Paarvergleiche (Wilcoxon-Tests für abhängige Stichproben) durchgeführt.

Da sowohl bei den „between groups“- als auch bei den „within groups“-Vergleichen aufgrund der Vielzahl der durchgeführten statistischen Vergleiche die Gefahr einer  $\alpha$ -Fehler-Kumulierung bestand, wurde eine sequentielle Korrektur des  $\alpha$ -Fehlers nach Bonferoni-Holm durchgeführt (Bortz, 2005).

Für jeden Vergleich, der statistisch signifikant wurde, wurden außerdem Effektstärken (nach Cohen) bestimmt (Bortz, 2005). Da alle Variablen metrisch skaliert sind, wurden die Effektstärken der „between groups“-Vergleiche mit folgender Formel berechnet ( $d$ : Effektstärke;  $\mu_A$ ,  $\mu_B$ : Mittelwerte der Versuchsgruppen A und B;  $\delta$ : gemeinsame Standardabweichung von A und B):

$$d = \frac{\mu_A - \mu_B}{\delta}$$

Die gemeinsame Standardabweichung ergibt sich dabei folgendermaßen ( $\delta_A^2, \delta_B^2$ : quadrierte Standardabweichungen von A und B;  $n_A$ : Anzahl der Probanden in Gruppe A,  $n_B$ : Anzahl der Probanden in Gruppe B):

$$\delta = \sqrt{\frac{\delta_A^2(n_A - 1) + \delta_B^2(n_B - 1)}{(n_A - 1) + (n_B - 1)}}$$

Die Effektstärken der „within groups“-Vergleiche wurden mit folgender Formel berechnet ( $d$ : Effektstärke;  $\mu_A$ ,  $\mu_B$ : Mittelwerte der Versuchsbedingungen A und B;  $\delta$ : gemeinsame Standardabweichung von A und B;  $r$ : Korrelationskoeffizient):

$$d = \frac{\mu_A - \mu_B}{\delta \times \sqrt{1 - r}}$$

Die gemeinsame Standardabweichung ergibt sich dabei folgendermaßen ( $\delta$ : gemeinsame Standardabweichung von A und B;  $\delta_A^2, \delta_B^2$ : quadrierte Standardabweichungen von A und B):

$$\delta = \sqrt{\frac{\delta_A^2 + \delta_B^2}{2}}$$

## 2.4.2 Analyse der fMRT-Daten

Nach jeder fMRT-Messung wurden die funktionellen und anatomischen Daten im DICOM-Format auf einer CD-ROM gespeichert.

Die Analyse der fMRT-Daten erfolgte auf einer Linux-Workstation. Für die Vorverarbeitung und die statistische Analyse der Daten wurde als Computerprogramm SPM5 (Statistical Parametric Mapping, 2005) verwendet (SPM5-Webseite: <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>), das auf dem Statistikprogramm Matlab (MathWorks Inc., Natick, MA, USA) basiert. SPM5 ist eine Sammlung von Matlab-Skripten zur Auswertung funktionell-bildgebender Daten (PET, SPECT und fMRT). Die folgende Darstellung stützt sich – soweit nicht anders gekennzeichnet – auf eine Veröffentlichung von Friston (2002).

### 2.4.2.1 Zeitliche und räumliche Vorverarbeitung („Pre-processing“)

Vor der Vorverarbeitung erfolgte mit Hilfe einer SPM-Toolbox eine Umwandlung der im DICOM-Format gespeicherten fMRI-Daten in das Dateiformat *ANALYZE-7.5* (© Biomedical Imaging Ressource, Mayo Foundation), das SPM5 verwendet.

#### a) Schicht-Zeitpunkt-Korrektur („slice timing“)

In dieser ersten Stufe der Vorverarbeitung werden in jeder Versuchsbedingung die unterschiedlichen Aufnahmezeitpunkte der Schichten (im vorliegenden Experiment 34 Schichten) jedes Volumes (d.h. jeder funktionellen Aufnahme des ganzen Gehirns) durch Interpolation korrigiert. Diese Korrektur ist für das spätere „event-related“-Design wichtig, da ohne sie aufgrund der mit dem EPI-Scanning verbundenen zeitlich versetzten Aufnahme der Schichten die Daten der einzelnen Schichten keine identischen Zeitpunkte repräsentieren und sich das BOLD-Signal zwischen den Aufnahmezeitpunkten verschiedener Schichten, beispielsweise der ersten und der letzten, messbar ändern kann.

b) Bewegungskorrektur („realignment“) und Entzerrung („warping“)

Als nächstes erfolgt eine Bewegungskorrektur, die dem Ausgleich von durch die jeweilige Versuchsperson verursachten Bewegungsartefakten dient. Es wird eine räumliche Interpolation durchgeführt, die sechs Parameter (drei für Rotation und drei für Translation) beinhaltet und nur Drehung und Verschiebung, aber keine Scherung und Größenänderung zulässt. Dadurch werden alle Scans unter Bezug auf einen repräsentativen Scan, für den von SPM5 das erste Volume der jeweiligen Versuchsbedingung verwendet wird und der den Referenzrahmen darstellt, bewegungskorrigiert. Anschließend wird ein „mean image“ erzeugt, das eine Mittelung über die Gesamtheit aller verwendeten experimentellen Bedingungen darstellt.

Beim Entzerren („warping“) werden geometrische und Intensitäts-Verzerrungen der Daten korrigiert, die aufgrund von Bewegungen im Magnetfeld des Kernspintomographen entstehen.

c) Koregistrierung

Hier werden für jede Versuchsperson die anatomische  $T_1$ -gewichtete Aufnahme und die funktionellen  $T_2^*$ -gewichteten Scans übereinandergelegt und aufeinander ausgerichtet. Dies ist wichtig, da die Parameter für die nachfolgende Normalisierung anhand des  $T_1$ -Bildes geschätzt, jedoch auch auf die funktionellen Bilder angewandt werden.

d) Normalisierung

Um trotz der anatomischen Unterschiede zwischen Versuchspersonen Gruppenanalysen durchführen zu können, werden die funktionellen und strukturellen Daten jeder Versuchsperson mittels eines Algorithmus an einen standardisierten stereotaktischen Raum – den MNI 152 (*Montréal Neurological Institute 152*) – angepasst. So können interindividuelle Unterschiede der zerebralen Anatomie der untersuchten Probanden minimiert werden. Der MNI 152 basiert auf einer Mittelung über 152 Gehirne und hat dieselbe Koordinatenkonvention wie der Talairach-Raum (Talairach & Tournoux, 1988), was bedeutet, dass SPM5 die MNI-Koordinaten im Talairach-Raum wiedergeben kann.

e) Glättung

Bei diesem Verarbeitungsschritt erfolgt eine räumliche Glättung der funktionellen Bilder mittels Gauß'scher Filter mit FWHM (*Full Width Half Maximum*): 8 mm (in der

vorliegenden Studie). Dies führt zu einer Verschmierung noch bestehender interindividueller räumlicher Differenzen und somit zu einer Erhöhung des Signal-Rausch-Verhältnisses, wobei die Anzahl der erwarteten signifikant aktivierten Voxel von der Zufallsverteilung und der Höhe der Signifikanzschwelle abhängt (Euler-Charakteristik). Ein Voxel stellt die kleinste messbare Einheit innerhalb eines funktionellen Scans und das dreidimensionale Äquivalent eines Pixels dar. Außerdem entsprechen die Daten nach der räumlichen Glättung mehr dem Gaussian Field Model, das der interferenzstatistischen Analyse der Daten zugrunde liegt.

#### f) Segmentierung

Der letzte Schritt der Vorverarbeitung dient der Trennung von Hirnflüssigkeit (Liquor), grauer und weißer Substanz bei den anatomischen  $T_1$ -gewichteten Aufnahmen. Dies ist nicht zwingend erforderlich, aber von Vorteil für eine spätere dreidimensionale Visualisierung der Ergebnisse und Voraussetzung für die Durchführung von Voxelbasierter Morphometrie (VBM) (vgl. Punkt 2.4.3).

#### 2.4.2.2 Interferenzstatistische Analyse

Die Auswertung der funktionellen Daten erfolgte mittels eines „event-related“- bzw. „Epochen“-Designs. Grundsätzlich geht es bei einer „event-related“ Analyse darum, dass aufgrund des exakten Wissens, zu welchen Zeitpunkten interessierende Verhaltensereignisse während der Trials der jeweiligen Versuchsbedingungen auftreten, eine Vorhersage der damit assoziierten Veränderungen des BOLD-Signals möglich ist. Um die spezifischen Ereignis-„Onsets“ abbilden zu können, ist eine Definition zeitlicher Vektoren erforderlich, wobei die Vorhersage der durch diese Ereignis-„Onsets“ hervorgerufenen Signalveränderungen basierend auf der HRF (*Haemodynamic Response Function*; Boynton et al., 1996) – einer Funktion für den zeitlichen Verlauf des BOLD-Signals – durch Regressoren repräsentiert wird. Diese Regressoren werden dann als Kovariablen in einem GLM (*General Linear Model*) benutzt, um statistische Aussagen darüber zu ermöglichen, wie gut für jedes Voxel die tatsächlich beobachteten Signalveränderungen mit den modellierten Parametern übereinstimmen.

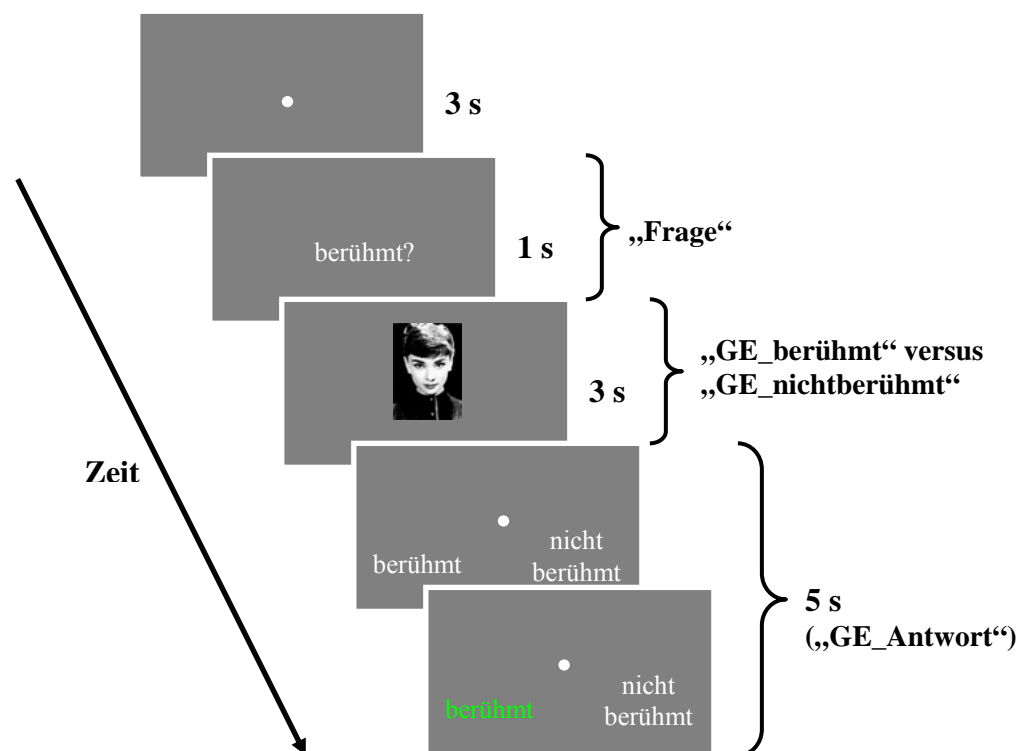
Da vor allem Gruppenergebnisse (gemittelt über alle Versuchspersonen einer Probandengruppe) interessierten, wurde eine sogenannte „random effects“-Meta-Analyse durchgeführt. Hierbei wird zunächst pro Versuchsperson und interessierendem,

durch einen zeitlichen Vektor definierten Trialabschnitt ein Mittelwertsbild berechnet. Anschließend werden basierend auf diesen Mittelwertsbildern statistische Tests (z.B. T-Tests, ANOVA) berechnet.

a) Spezifizierung der Design Matrix

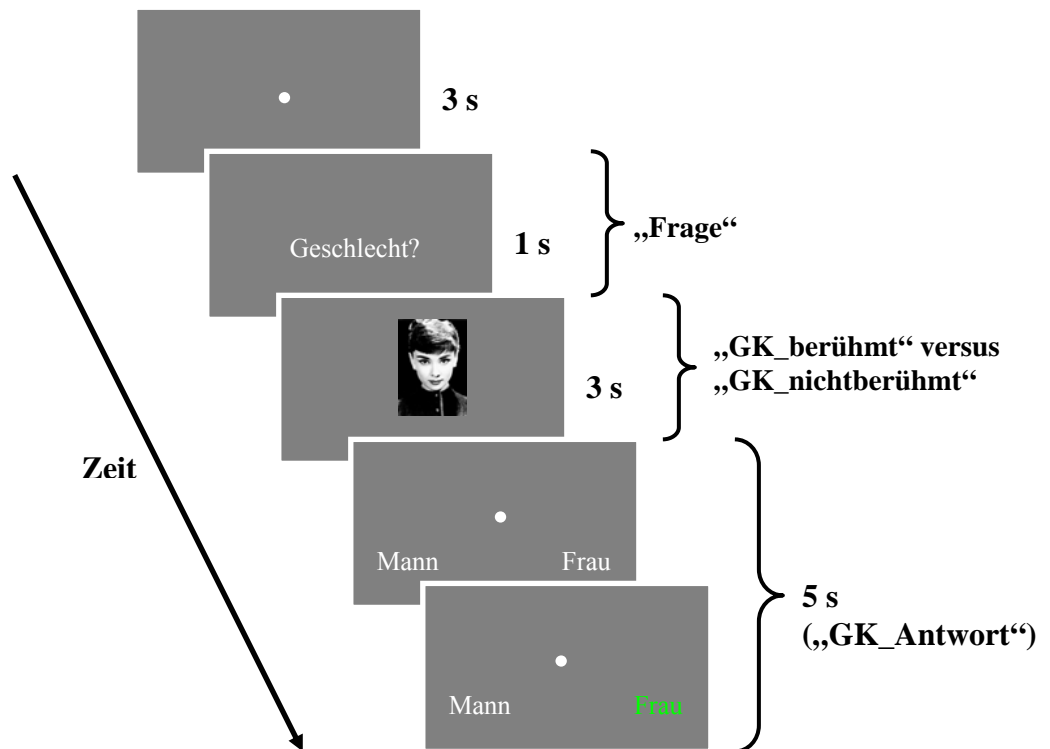
Aufgrund des „event-related“- / „Epochen“-Designs, das – im Gegensatz zum Block-Design – die Analyse kortikaler Aktivierung zu spezifischen Zeitpunkten bzw. Abschnitten jeden Trials (z.B. während der Stimuluspräsentation) ermöglicht, wurden für jede Versuchsbedingung mehrere zeitliche Vektoren definiert, die die interessierenden Trialabschnitte abbilden. Bei den einzelnen Versuchsbedingungen ist so eine differenzierte Betrachtung folgender Trialabschnitte möglich:

- Gesichtererkennung (GE): Lesen der „Frage“ zu Trialbeginn, Präsentation der berühmten und nicht berühmten Gesichter („GE\_berühmt“, „GE\_nichtberühmt“), Antwortphase („GE\_Antwort“) (vgl. Abbildung 2.5)



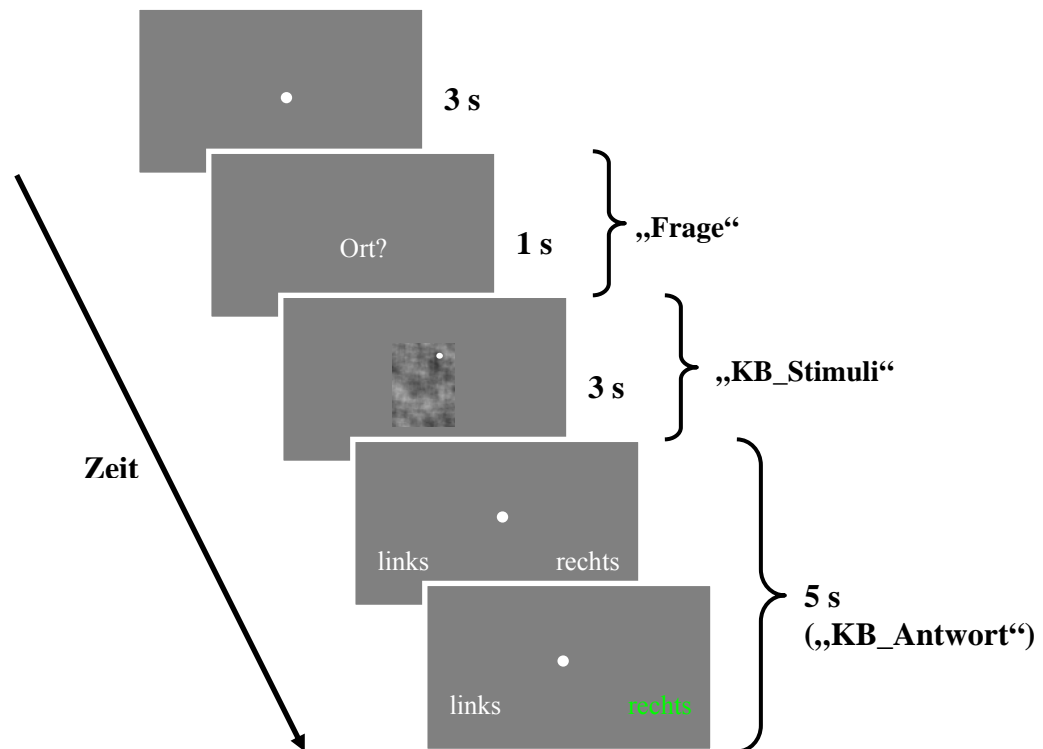
**Abbildung 2.5:** Spezifizierung der Trialabschnitte bei der experimentellen Bedingung „Gesichtererkennung“, für die zeitliche Vektoren definiert wurden.

- Geschlechtsklassifikation (GK): Lesen der „Frage“ zu Trialbeginn, Präsentation der berühmten und nicht berühmten Gesichter („GK\_berühmt“, „GK\_nichtberühmt“), Antwortphase („GK\_Antwort“) (vgl. Abbildung 2.6)



**Abbildung 2.6:** Spezifizierung der Trialabschnitte bei der experimentellen Bedingung „Geschlechtsklassifikation“, für die zeitliche Vektoren definiert wurden.

- Kontrollbedingung (KB): Lesen der „Frage“ zu Trialbeginn, Präsentation der „scrambled faces“ („KB\_Stimuli“), Antwortphase („KB\_Antwort“) (vgl. Abbildung 2.7)



**Abbildung 2.7:** Spezifizierung der Trialabschnitte bei der Kontrollbedingung, für die zeitliche Vektoren definiert wurden.

Für die ersten drei Sekunden jeder Versuchsbedingung wurde kein zeitlicher Vektor verwendet, da diese als implizite Baseline betrachtet wurden. Der zeitliche Vektor „Frage“ wurde nicht getrennt für jede Versuchsbedingung, sondern über alle drei Versuchsbedingungen hinweg bestimmt.

Bei allen Vektoren wurden zeitliche Fenster („Epochen“) definiert, innerhalb derer Veränderungen des BOLD-Signals erfasst wurden. Die Dauer dieser Zeitabschnitte betrug für den zeitlichen Vektor „Frage“ eine Sekunde, für die Vektoren, welche die Präsentation der Stimuli abbildeten („GE\_berühmt“, „GE\_nichtberühmt“, „GK\_berühmt“, „GK\_nichtberühmt“, „KB\_Stimuli“) jeweils drei Sekunden und für die drei Antwortvektoren („GE\_Antwort“, „GK\_Antwort“, „KB\_Antwort“) jeweils fünf Sekunden.

## b) Schätzung des Modells

Zunächst erfolgten für jede Versuchsperson separat die Schätzung der Modellparameter und die Berechnung einer SPM (Statistical Parametric Map). Mathematische Grundlagen stellen hierbei das General Linear Model (GLM) und die Theory of Gaussian Fields dar, auf die jedoch in diesem Rahmen nicht weiter eingegangen werden kann (für nähere Informationen siehe Friston (2002)).

Anschließend wurden mittels parametrischer Testverfahren Aktivierungsunterschiede innerhalb der Probandengruppen („within groups“), hervorgerufen durch die Kontrastierung verschiedener Trialabschnitte der drei Versuchsbedingungen, als auch zwischen den verschiedenen Probandengruppen („between groups“) analysiert. Für die „within groups“-Analysen wurden T-Tests verwendet, für die „between groups“-Analysen eine einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA), bei welcher der Einfluss des Faktors „Gruppenzugehörigkeit“ (mit den fünf Ausprägungen: junge gesunde Probanden, ältere gesunde Probanden ohne Genotyp ApoE epsilon4, ältere gesunde Probanden mit Genotyp ApoE epsilon4, aMCI-Patienten ohne Genotyp ApoE epsilon4 und aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon4) auf die abhängige Variable „zerebrale Aktivierung“ untersucht wurde.

## c) Ergebnisse

Nachdem das Modell geschätzt und die SPM berechnet worden war, konnten die Ergebnisse dargestellt werden, indem interessierende Kontraste zwischen den Versuchsbedingungen und Versuchsgruppen spezifiziert wurden. Es wurden gerichtete Hypothesen überprüft. Bei den Vergleichen innerhalb der Probandengruppen („within groups“) lautete die Nullhypothese, dass zu einem bestimmten Trialabschnitt, der durch einen der unter Punkt 2.4.2.2 a) aufgeführten zeitlichen Vektor definiert ist und mit bestimmten kognitiven Anforderungen einhergeht, in bestimmten Kortexarealen keine signifikant stärkere kortikale Aktivierung auftritt als zu einem anderen Trialabschnitt, der mit anderen kognitiven Prozessen assoziiert ist. Bei den Vergleichen zwischen den Probandengruppen („between groups“) wurde die Nullhypothese überprüft, dass es zwischen den Probandengruppen hinsichtlich der zerebralen Aktivierung, die mit bestimmten Trialabschnitten verbunden ist, keine signifikanten Unterschiede gibt.

Dazu muss die für multiple Vergleiche korrigierte oder unkorrigierte Wahrscheinlichkeitsschwelle und die Schwelle der Voxel, die benachbart und gemeinsam aktiviert sein müssen, damit die Aktivierung als statistisch signifikant

betrachtet wird, angegeben werden. Da bei der Analyse der fMRT-Daten für jedes Voxel ein statistischer Wert berechnet wird, würde es ohne eine  $\alpha$ -Fehler-Korrektur aufgrund der großen Anzahl an Voxeln viele falsch positiven Testergebnisse geben. Da allerdings räumlich benachbarte Voxel nicht statistisch unabhängig sind, wäre eine Bonferroni-Korrektur zu konservativ, da sie den  $\beta$ -Fehler stark erhöhen würde. Deshalb wurde von Worsley, Poline, Vandal und Friston (1995) ein Korrekturverfahren entwickelt, das die räumliche Abhängigkeit der Daten berücksichtigt und auf der Theory of Gaussian Fields beruht.

In der vorliegenden Studie wurden je nach durchgeführtem Vergleich („within groups“ versus „between groups“) und Kontrast („First-Order“ versus „Second-Order“) unterschiedliche Wahrscheinlichkeitsschwellen verwendet.

Als **„First-Order“-Kontraste** bezeichnet man beim „event-related“- / „Epochen“-Design Vergleiche zwischen interessierenden Trialabschnitten der experimentellen Bedingungen und geeigneten Abschnitten der Kontrollbedingung, die die Baseline darstellen. Bei „First-Order“-Kontrasten treten gewöhnlich ausgedehnte Aktivierungen in multiplen Kortexarealen auf. Problematisch ist hierbei, dass sich Kontroll- und Experimentalbedingung aufgrund der geringen kognitiven Anforderungen in der Kontrollbedingung meist hinsichtlich vieler Komponenten unterscheiden. Im vorliegenden Experiment können beispielsweise signifikante Aktivierungen beim Vergleich der Gedächtnisintervalle (Trialabschnitt: „GE\_berühmt“) der Gesichter-erkennungs-Bedingung mit einem geeigneten Trialabschnitt (z.B. „KB\_Stimuli“) der Kontrollbedingung aus motivationalen Aspekten oder erhöhten Anforderungen an Gedächtnis und Aufmerksamkeit oder einer Mischung der drei genannten Aspekte resultieren, so dass keine eindeutigen Aussagen darüber möglich sind, für welche spezifischen kognitiven Prozesse die jeweiligen aktivierten Kortexregionen zuständig sind. Unter **„Second-Order“-Kontrasten** werden Vergleiche zwischen unterschiedlichen Trialabschnitten zwischen oder innerhalb der verschiedenen experimentellen Bedingungen verstanden. Sie erlauben eine differenziertere Analyse als die „First-Order“-Kontraste, da sich hier die miteinander verglichenen Trialabschnitte nur hinsichtlich spezifischer Komponenten (z.B. expliziter versus impliziter Abruf von Gedächtnisinhalten) unterscheiden. Sind sich die, durch die unterschiedlichen Komponenten hervorgerufenen Aktivierungen allerdings zu ähnlich, da die entsprechenden Kortexareale an beiden Prozessen beteiligt sind, treten keine signifikanten Aktivierungsunterschiede auf.

Bei den „within groups“-Vergleichen wurden für die „First-Order“-Kontraste eine korrigierte Wahrscheinlichkeitsschwelle von  $p \leq 0.05$  und eine Voxelschwelle von  $k = 10$  Voxel gewählt. Bei den „Second-Order“-Kontrasten wurden eine unkorrigierte Wahrscheinlichkeitsschwelle von  $p \leq 0.001$  und eine Voxelschwelle von ebenfalls  $k = 10$  Voxel verwendet.

Bei den „between groups“-Vergleichen wurden sowohl für die „First-Order“- als auch für die „Second-Order“-Kontraste eine unkorrigierte Wahrscheinlichkeitsschwelle von  $T = 2$  und eine Voxelsschwelle von  $k = 10$  Voxel gewählt.

Es sei jedoch darauf hingewiesen, dass die Ergebnisse der „Second-Order“-Kontraste bei den „within groups“-Vergleichen sowie die Ergebnisse der „First-Order“- und der „Second-Order“-Kontraste bei den „between groups“-Vergleichen letztendlich auf Clusterebene analysiert wurden, worauf im nächsten Abschnitt genauer eingegangen wird.

SPM5 gibt eine schematische Übersicht und eine tabellarische Liste aller aktivierten Voxel aus, deren Werte über den ausgewählten Schwellen liegen. Enthalten sind korrigierte und unkorrigierte p-Werte, T- und Z-Werte und stereotaktische Lokalisationen in MNI-Koordinaten. Außerdem werden Clustergrößen und deren korrigierte und unkorrigierte p-Werte angegeben. Die vorliegende Studie orientierte sich an den korrigierten p-Werten der Cluster, wobei nur Cluster als statistisch signifikant aktiviert angesehen wurden, deren p-Wert  $\leq 0.05$  war.

Um einen Vergleich mit den Ergebnissen anderer Studien zu ermöglichen, mussten die MNI-Koordinaten in Koordinaten des stereotaktischen Raums von Talairach und Tournoux (1988) transformiert werden. Dies erfolgte mittels eines nonlinearen Transformationsansatzes mit dem WFU-Pickatlas (*Wake Forest University PickAtlas*, Version 2.4; Maldjian, Laurienti, Burdette & Kraft, 2003). Außerdem wurden mit Hilfe des WFU-Pickatlas die mit den Talairach-Koordinaten assoziierten Gehirnareale und die entsprechenden Brodmann Areale ermittelt.

Zur Visualisierung der signifikant aktivierten Kortexareale, wurden die funktionellen Daten mit sagittalen, koronalen und axialen Schnitten („Sections“) standardisierter anatomischer Bilder überlagert.

#### 2.4.2.3 Analysen mit MarsBaR

MarsBaR (*Marseille Boîte À Région d'Intérêt*) stellt eine SPM-Toolbox dar, mit deren Hilfe Aktivierungen in umschriebenen Kortexarealen (ROI's, „Regions Of Interest“) analysiert werden können (Webseite: <http://marsbar.sourceforge.net/>). Diese Kortexareale können sowohl strukturell, basierend auf dem in den WFU-Pickatlas implementierten AAL („Anatomical Automatic Labeling“)-Atlas, definiert werden als auch funktionell. Als funktionelle ROI's werden Voxelcluster verwendet, die bei bestimmten interessierenden Kontrasten signifikant aktiviert sind.

Bei den strukturell definierten ROI's kann eine statistische Analyse – analog zu den unter Punkt 2.4.2.2 b) beschriebenen Verfahren – berechnet werden, mit dem Unterschied, dass diese nicht voxelweise, sondern über ein gesamtes Kollektiv von Voxeln durchgeführt wird. Hierzu wird das BOLD-Signal aller Voxel in der entsprechenden ROI zusammengefasst bzw. gemittelt.

Zudem ist sowohl für die funktionellen als auch die strukturell definierten ROI's mit MarsBaR für bestimmte interessierende Kontraste eine Darstellung der relativen Aktivierungsstärke in Form von Balkendiagrammen möglich.

Außerdem kann in den strukturellen ROI's für die unter Punkt 2.4.2.2 a) spezifizierten Trialabschnitte der zeitliche Verlauf des BOLD-Signals dargestellt werden.

#### 2.4.3 Analysen mittels VBM

Für die Durchführung Voxelbasierter Morphometrie ist – analog zur fMRT – eine Vorverarbeitung und statistische Analyse der strukturellen Daten erforderlich. Als Computerprogramm wurde – wie auch für die Auswertung der fMRT-Daten – SPM5 verwendet. Die Vorverarbeitung besteht aus der Normalisierung, Segmentierung und räumlichen Glättung (in der vorliegenden Studie mit FWHM: 10 mm) der strukturellen Scans aller Probanden.

Mittels parametrischer Testverfahren können voxelbasierte Unterschiede in der Dichte der grauen Substanz zwischen den verschiedenen Probandengruppen („between groups“) analysiert werden. Hierfür wurde in der vorliegenden Studie eine einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) verwendet, bei welcher der Einfluss des Faktors „Gruppenzugehörigkeit“ (mit den fünf Ausprägungen: junge gesunde Probanden, ältere gesunde Probanden ohne Genotyp ApoE epsilon4, ältere gesunde Probanden mit Genotyp ApoE epsilon4, aMCI-Patienten ohne Genotyp ApoE epsilon4 und aMCI-

Patienten mit Genotyp ApoE epsilon4) auf die abhängige Variable „Dichte der grauen Substanz“ untersucht wurde. Es wurden gerichtete Hypothesen überprüft. Die Nullhypothese lautete, dass es zwischen den Probandengruppen hinsichtlich der Dichte der grauen Substanz, keine signifikanten Unterschiede gibt. Dazu muss eine für multiple Vergleiche korrigierte oder unkorrigierte Wahrscheinlichkeitsschwelle angegeben werden, ab der Unterschiede in der Dichte der grauen Substanz als statistisch signifikant betrachtet werden. Es wurde eine unkorrigierte Wahrscheinlichkeitsschwelle von  $T = 2$  gewählt. Auch bei der VBM wurden die Ergebnisse auf Clusterebene analysiert. Die vorliegende Studie orientierte sich an den korrigierten p-Werten der Cluster, wobei nur Cluster als statistisch signifikant angesehen wurden, deren p-Wert  $\leq 0.05$  war.

Die Transformation der MNI-Koordinaten in Koordinaten des stereotaktischen Raums von Talairach und Tournoux (1988) erfolgte – wie bei den fMRT-Daten – mittels eines nonlinearen Transformationsansatzes mit dem WFU-Pickatlas (*Wake Forest University PickAtlas*, Version 2.4; Maldjian, Laurienti, Burdette & Kraft, 2003). Außerdem wurden mit Hilfe des WFU-Pickatlas die mit den Talairach-Koordinaten assoziierten Gehirnareale und die entsprechenden Brodmann Areale ermittelt. Zur Visualisierung der Kortexareale, deren Dichte zwischen den Probandengruppen signifikant unterschiedlich war, wurden diese auf sagittalen, koronalen und axialen Schnitten („Sections“) standardisierter anatomischer Bilder abgebildet.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Ergebnisse der neuropsychologischen Testbatterie

#### 3.1.1 Überblick

Tabelle 3.1 liefert einen zusammenfassenden Überblick über die Ergebnisse der mittels nonparametrischer Verfahren untersuchten Unterschiede hinsichtlich der zentralen Tendenz zwischen den fünf experimentellen Gruppen. Auf die verwendeten neuropsychologischen Testverfahren wurde bereits detailliert unter Punkt 2.2.2 eingegangen. Im Anhang (vgl. Anhang M: Tabelle 1) findet sich eine tabellarische Auflistung der Rohwerte, auf denen die durchgeführten statistischen Analysen basieren. Angemerkt sei, dass bei den Gruppen der älteren, gesunden Probanden und der aMCI-Patienten statistische Analysen sowohl ohne als auch mit Berücksichtigung des ApoE-Genotyps durchgeführt wurden. Dies bedeutet, dass sowohl die Großgruppen „ältere, gesunde Probanden“ („co\_alt“) und „aMCI-Patienten“ („aMCI“) betrachtet wurden als auch zwischen den Subgruppen mit und ohne dem genetischen Risikofaktor ApoE epsilon4 innerhalb dieser Großgruppen differenziert wurde. Die Gruppe der jungen, gesunden Probanden („co\_jung“) wurde lediglich mit der Gruppe der älteren, gesunden Probanden verglichen, nicht jedoch mit der Gruppe der aMCI-Patienten, da ein derartiger Vergleich schwer zu interpretieren und inhaltlich nicht sinnvoll erscheint. Da bei den jungen, gesunden Probanden aus ethischen Gründen keine Differenzierung hinsichtlich des Genotyps vorgenommen werden konnte, fand nur ein Vergleich mit der Großgruppe „ältere, gesunde Probanden“ ohne Berücksichtigung des Genotyps statt.

Aufgrund der Tatsache, dass die aMCI-Patienten mit dem Genotyp ApoE epsilon4 signifikant jünger waren als die aMCI-Patienten ohne diesen Genotyp (vgl. Punkt 2.1.2.1) und dieser Altersunterschied möglicherweise eine konfundierende Variable darstellt, erfolgte eine Kontrolle dieser Variable, indem bei den statistischen Vergleichen der Testleistungen der beiden Subgruppen der aMCI-Patienten die Variable „Alter“ als Kovariate berücksichtigt und eine nonparametrische Kovarianzanalyse (Quade, 1967) durchgeführt wurde. Bei allen anderen Gruppenvergleichen wurden Mann-Whitney-Tests für unabhängige Stichproben berechnet. In Tabelle 3.1 sind die Prüfgrößen  $Z$  bzw.  $F$ , die  $p$ -Werte (zweiseitig) und – bei signifikanten Unterschieden – die Effektstärken  $d$  angegeben. Um der bei multiplen Testungen üblichen  $\alpha$ -Fehler-Kumulierung entgegenzuwirken, wurde eine sequentielle  $\alpha$ -Fehler-Korrektur nach Bonferoni-Holm durchgeführt.

Im Folgenden werden die Ergebnisse aus den Bereichen Visuoperzeption, Gedächtnis und Aufmerksamkeit ausführlich dargestellt.

**Tabelle 3.1:** Überblick über die Parameter der Gruppenvergleiche in den neuropsychologischen Testverfahren.

Testverfahren	Probandengruppen			
	co_jung vs. co_alt	co_alt vs. aMCI	co_alt_E3 vs. co_alt_E4	aMCI_E3 vs. aMCI_E4
<b>Visuooperzeption</b>				
<b>BFRT</b>	Z = -2.10 p = 0.036 d = 0.75	Z = -0.73 p = 0.468	Z = -0.52 p = 0.605	F = 3.59 p = 0.068
<b>Verbale und nonverbale Gedächtnisaufgaben</b>				
<b>TRMT</b>	Z = -0.05 p = 0.960	Z = -2.98 p = 0.003 * d = 0.85	Z = -2.18 p = 0.029 d = 0.59	F = 0.38 p = 0.542
<b>RMT for Faces</b>	Z = -0.38 p = 0.704	Z = -2.74 p = 0.006 d = 0.83	Z = -0.58 p = 0.565	F = 0.22 p = 0.643
<b>GNL_Lernen_D1</b>	Z = -2.48 p = 0.013 d = 0.83	Z = -2.73 p = 0.006 d = 0.81	Z = -1.73 p = 0.084	F = 2.40 p = 0.133
<b>GNL_Lernen_D2</b>	Z = -0.22 p = 0.825	Z = -4.34 p ≤ 0.001 * d = 1.24	Z = -0.18 p = 0.858	F = 0.02 p = 0.878
<b>GNL_Lernen_D3</b>	Z = -0.12 p = 0.908	Z = -4.39 p ≤ 0.001 * d = 1.11	Z = -0.05 p = 0.964	F = 0.03 p = 0.872
<b>GNL_Lernen_D4</b>	Z = -0.20 p = 0.839	Z = -4.48 p ≤ 0.001 * d = 1.07	Z = -0.05 p = 0.964	F = 0.14 p = 0.708
<b>GNL_freie_Reproduktion</b>	Z = -0.76 p = 0.448	Z = -2.36 p = 0.018 d = 0.65	Z = 0.00 p = 1.000	F = 0.32 p = 0.577
<b>GNL_„cued“_Reproduktion</b>	Z = -0.88 p = 0.381	Z = -2.58 p = 0.010 d = 0.73	Z = -0.35 p = 0.726	F = 0.71 p = 0.405
<b>GNL_Rekognition</b>	Z = -0.64 p = 0.524	Z = -3.57 p ≤ 0.001 * d = 0.72	Z = -0.94 p = 0.348	F = 2.09 p = 0.159
<b>Aufmerksamkeitsleistungen und Arbeitsgedächtnis</b>				
<b>TAP Alertness ohne Warnton</b>	Z = -1.215 p = 0.224	Z = -0.95 p = 0.342	Z = -0.87 p = 0.385	F = 0.98 p = 0.332
<b>TAP Alertness mit Warnton</b>	Z = -1.33 p = 0.184	Z = -1.06 p = 0.288	Z = -0.70 p = 0.485	F = 0.43 p = 0.506
<b>TAP Arbeitsgedächtnis Zeit</b>	Z = -0.53 p = 0.599	Z = -1.43 p = 0.153	Z = -0.08 p = 0.940	F = 0.26 p = 0.614
<b>TAP Arbeitsgedächtnis Fehler</b>	Z = -0.59 p = 0.558	Z = -0.87 p = 0.384	Z = -0.28 p = 0.781	F = 0.60 p = 0.45
<b>TAP Arbeitsgedächtnis „Auslasser“</b>	Z = -1.13 p = 0.259	Z = -0.14 p = 0.891	Z = -0.52 p = 0.601	F = 0.23 p = 0.635

Fortsetzung siehe nächste Seite

Tabelle 3.1: Fortsetzung

Testverfahren	Probandengruppen			
	co_jung vs. co_alt	co_alt vs. aMCI	co_alt_E3 vs. co_alt_E4	aMCI_E3 vs. aMCI_E4
<b>Aufmerksamkeitsleistungen und Arbeitsgedächtnis</b>				
<b>TAP Flexibilität „eckig“ Zeit</b>	Z = -4.06 p ≤ 0.001 * d = 1.37	Z = -1.79 p = 0.074	Z = -0.55 p = 0.584	F = 2.51 p = 0.124
<b>TAP Flexibilität „eckig“ Fehler</b>	Z = -0.96 p = 0.336	Z = -0.74 p = 0.460	Z = -0.23 p = 0.819	F = 0.88 p = 0.357
<b>TAP Flexibilität „rund“ Zeit</b>	Z = -4.11 p ≤ 0.001 * d = 1.57	Z = -1.99 p = 0.047 d = 0.63	Z = -0.21 p = 0.835	F = 0.79 p = 0.383
<b>TAP Flexibilität „rund“ Fehler</b>	Z = -2.69 p = 0.007 d = 0.90	Z = -2.40 p = 0.016 d = 0.45	Z = -1.30 p = 0.194	F = 0.16 p = 0.697
<b>TAP Flexibilität „Wechsel“ Zeit</b>	Z = -4.25 p ≤ 0.001 * d = 1.74	Z = -2.78 p = 0.005 d = 0.92	Z = -0.26 p = 0.791	F = 4.36 p = 0.046 d = 1.33
<b>TAP Flexibilität „Wechsel“ Fehler</b>	Z = -3.14 p = 0.002 * d = 1.25	Z = -2.08 p = 0.038 d = 0.67	Z = -0.54 p = 0.589	F = 0.13 p = 0.720

Anmerkungen: In jeder Zelle sind die Prüfgrößen Z bzw. F, p-Werte (zweiseitig) und – bei signifikanten Unterschieden – Effektstärken d angegeben. Signifikante Gruppenunterschiede mit  $p \leq 0.05$  sind hellgrün und mit  $p \leq 0.01$  gelb markiert. Gruppenunterschiede, die auch nach einer sequentiellen  $\alpha$ -Bonferroni-Korrektur (Holm-Prinzip) mit einem adjustierten  $\alpha$ -Fehler ( $\alpha = 0.05$ ) für 21 Testparameter (pro Gruppenvergleich) noch signifikant waren, sind mit \* gekennzeichnet. Abkürzungen: co\_jung = junge, gesunde Probanden; co\_alt = ältere, gesunde Probanden (ohne Berücksichtigung des Genotyps); aMCI = aMCI-Patienten (ohne Berücksichtigung des Genotyps); co\_alt\_E3 = ältere, gesunde Probanden mit Genotyp ApoE epsilon3; co\_alt\_E4 = ältere, gesunde Probanden mit Genotyp ApoE epsilon4; aMCI\_E3 = aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon3; aMCI\_E4 = aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon4; BFRT = *Benton Facial Recognition Test* (Benton et al., 1978); TRMT = *Topographical Recognition Memory Test* (Warrington, 1996); RMT for Faces = *Recognition Memory Test for Faces* (Warrington, 1984); GNL = *Gesichter-Namen-Lerntest* (Schuri & Benz, 2000); TAP = *Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung* (Zimmermann & Fimm, 2002)

### 3.1.2 Visuoperzeption

Im *Benton Facial Recognition Test* (Benton et al., 1978), einem Testverfahren das die visuelle Wahrnehmung und Diskriminationsfähigkeit untersucht, schnitten die jungen, gesunden Probanden signifikant besser ab als die älteren, gesunden Probanden ( $Z = -2.10$ ,  $p = 0.036$ ,  $d = 0.75$ ). Weitere signifikante Gruppenunterschiede ergaben sich nicht. Insbesondere unterschieden sich die Testleistungen der älteren, gesunden Probanden und der aMCI-Patienten nicht signifikant voneinander. Auch zeigte sich kein bedeutsamer Effekt des Genotyps, da sich innerhalb der gesunden, älteren Kontrollgruppe wie auch der Großgruppe

der aMCI-Patienten beim Vergleich der Subgruppen mit und ohne dem Genotyp ApoE epsilon4 keine signifikanten Unterschiede ergaben.

Nach der Durchführung einer sequentiellen  $\alpha$ -Bonferoni-Korrektur (Holm-Prinzip) war auch der zuvor beschriebene Unterschied zwischen den jüngeren Probanden und den älteren, gesunden Probanden statistisch nicht mehr signifikant.

### 3.1.3 Verbale und nonverbale Gedächtnisaufgaben

Zur Untersuchung verbaler und nonverbaler episodischer Gedächtnisfunktionen wurden der *Topographical Recognition Memory Test TRMT* (Warrington, 1996), der *Recognition Memory Test for Faces* (Warrington, 1984) sowie der *Gesichter-Namen-Lerntest GNL* (Schuri & Benz, 2000) herangezogen. Der *GNL* besteht aus insgesamt maximal vier Lerndurchgängen („GNL\_Lernen\_D1“, „GNL\_Lernen\_D2“, „GNL\_Lernen\_D3“ und „GNL\_Lernen\_D4“) sowie dem Abruf der gelernten Gesichter-Namen-Paarassoziationen mittels unterschiedlicher Vorgehensweisen, die unterschiedlich hohe Gedächtnisanforderungen stellen („GNL\_freie\_Reproduktion“, „GNL\_„cued“\_Reproduktion“ sowie „GNL\_Rekognition“).

Bei allen Gedächtnistests war ein signifikanter Einfluss des kognitiven Status zu beobachten. Dies bedeutet, dass die Großgruppe der aMCI-Patienten in sämtlichen Parametern aller verwendeten Testverfahren deutlich schlechtere Leistungen erbrachte als die Großgruppe der älteren, gesunden Kontrollpersonen. Weiterhin zeigte sich beim ersten Lerndurchgang des *GNL* ein signifikanter Einfluss des Alters, da die jungen, gesunden Probanden in diesem Durchgang mehr Gesichter-Namen-Assoziationen erinnerten als die älteren, gesunden Probanden ( $Z = -2.48$ ,  $p = 0.013$ ,  $d = 0.83$ ). Zudem ergab sich ein signifikanter Effekt des Genotyps dahingehend, dass innerhalb der Gruppe der gesunden älteren Kontrollpersonen die Probanden mit dem Genotyp ApoE epsilon3 beim *TRMT* eine deutliche schlechtere Leistung erbrachten als die Probanden mit dem Genotyp ApoE epsilon4 ( $Z = -2.18$ ,  $p = 0.029$ ,  $d = 0.59$ ). Bei den beiden Subgruppen der aMCI-Patienten mit und ohne dem Genotyp ApoE epsilon4 waren hingegen keine signifikanten Unterschiede beobachtbar.

Nachdem eine sequentielle  $\alpha$ -Bonferoni-Korrektur (Holm-Prinzip) vorgenommen wurde, waren im Bereich der Gedächtnisaufgaben nur noch die Unterschiede zwischen der Großgruppe der älteren, gesunden Kontrollpersonen und der Großgruppe der aMCI-Patienten bezogen auf den *TRMT* sowie die Lerndurchgänge zwei bis vier und die Rekognition im *GNL* signifikant. Dies bedeutet, dass die aMCI-Patienten im Vergleich zu den älteren, gesunden Kontrollpersonen sowohl Defizite im Bereich der Enkodierung von verbalen

Gedächtnisinhalten aufwiesen, was sich durch eine geringere Anzahl von gelernten Gesichter-Namen-Paarassoziationen während der Lerndurchgänge des *GNL* widerspiegelt, als auch bei der Speicherung und dem Abruf verbaler und nonverbaler Informationen. So schnitten die aMCI-Patienten bei der Wiedererkennung (Rekognition) von Gedächtnisinhalten, die sowohl im Rahmen des *TRMT* als auch beim *GNL* gefordert wird, signifikant schlechter ab als die älteren, gesunden Kontrollpersonen. Weiterhin zeigte sich eine nach der sequentiellen  $\alpha$ -Bonferoni-Korrektur statistisch allerdings nicht mehr signifikante Tendenz dahingehend, dass die aMCI-Patienten beim *GNL* auch beim freien Abruf sowie beim Abruf mit Hinweisreizen („cued recall“) gegenüber den gesunden, älteren Probanden beeinträchtigt waren.

### 3.1.4 Aufmerksamkeitsleistungen und Arbeitsgedächtnis

Die kognitive Leistungsfähigkeit der Studienteilnehmer in den Bereichen Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis wurde mit den Subtests „*Alertness*“, „*Arbeitsgedächtnis*“ sowie „*Flexibilität nonverbal*“ der computergestützten *Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung TAP* (Zimmermann & Fimm, 2002) untersucht. Während der Subtest „*Alertness*“ basale Aufmerksamkeitsfunktionen in Form von Reaktionszeiten auf einfache Stimuli erfasst, bildet der Subtest „*Flexibilität nonverbal*“ die Parameter „kognitive Flexibilität“ sowie „Umstellungsfähigkeit“ („switching“) ab, die als exekutive Funktionen hohe Anforderungen an metakognitive Prozesse sowie Aufmerksamkeitsprozesse stellen (Smith & Jonides, 1999).

Insgesamt war sowohl ein statistisch bedeutsamer Einfluss des Alters als auch des kognitiven Status im Bereich des Subtests „*Flexibilität nonverbal*“ zu beobachten. Eine detaillierte Beschreibung dieses Tests findet sich unter Punkt 2.2.2.5. Die Gruppe der gesunden, jungen Probanden benötigte in allen drei Versuchsbedingungen („eckig“, „rund“, „Wechsel“) dieses Subtests signifikant weniger Zeit, um auf die präsentierten Stimuli zu reagieren, als die Großgruppe der gesunden, älteren Probanden. Allerdings machten die älteren, gesunden Probanden bei den Bedingungen „rund“ sowie „Wechsel“ signifikant weniger Fehler als die jungen Probanden. Beim Vergleich der Gruppe der älteren, gesunden Probanden mit der Gruppe der aMCI-Patienten waren die aMCI-Patienten bei beiden Parametern beeinträchtigt: sie wiesen bei den Bedingungen „rund“ und „Wechsel“ signifikant längere Reaktionszeiten wie auch höhere Fehlerzahlen auf als die gesunden, älteren Probanden.

Keine signifikanten Gruppenunterschiede traten hingegen in den Bereichen „*Alertness*“ sowie „*Arbeitsgedächtnis*“ auf. Ein signifikanter Effekt des ApoE-Genotyps zeigte sich lediglich dahingehend, dass die Gruppe der aMCI-Patienten ohne den Genotyp

ApoE epsilon4 deutlich mehr Zeit brauchte, um auf die Stimuli bei der Bedingung „Wechsel“ des Subtests „*Flexibilität nonverbal*“ zu reagieren als die Gruppe der aMCI-Patienten mit dem Genotyp ApoE epsilon4.

Eine sequentielle  $\alpha$ -Bonferoni-Korrektur (Holm-Prinzip) hatte zur Folge, dass lediglich die Gruppenunterschiede zwischen den jungen, gesunden Probanden sowie den älteren, gesunden Probanden im Bereich „*Flexibilität nonverbal*“ signifikant blieben. Eine Ausnahme bildeten hierbei die Fehlerzahlen bei der Bedingung „rund“, bei denen sich die beiden Probandengruppen nach der  $\alpha$ -Bonferoni-Korrektur nicht mehr signifikant unterschieden.

## 3.2 Ergebnisse des „famous faces“-Paradigmas: Verhaltensdaten

### 3.2.1 Verhaltensdaten während der fMRT-Untersuchung

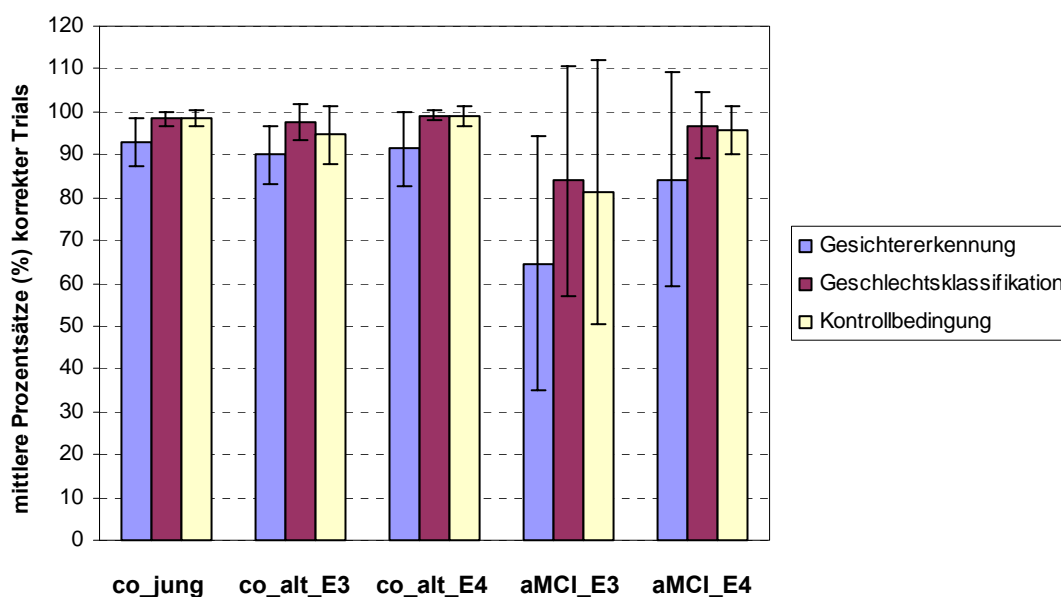
#### 3.2.1.1 „Within groups“-Vergleiche

Zunächst soll auf die mittleren Prozentsätze korrekt beantworteter Trials sowie die zugehörigen Antwortlatenzen bei den Bedingungen „Gesichtererkennung“, „Geschlechtsklassifikation“ und der visuellen Kontrollbedingung des „famous faces“-Paradigmas innerhalb der fünf experimentellen Gruppen während der fMRT-Untersuchung eingegangen werden. Als fehlerhaft wurden Trials bei der Gesichtererkennungs-Bedingung dann klassifiziert, wenn berühmte Personen als nicht berühmt und nicht berühmte Personen fälschlicherweise als berühmt beurteilt wurden. Bei der Geschlechtsklassifikations-Bedingung und der Kontrollbedingung wurden Trials dann als fehlerhaft bewertet, wenn die Probanden das Geschlecht der präsentierten Personen bzw. den Ort des kleinen, weißen Punktes falsch beurteilten. In die Berechnung der Mittelwerte der Antwortlatenzen flossen nur die Reaktionszeiten der korrekt durchgeführten Trials ein.

Eine detaillierte Übersicht über die Rohwerte (mittlere Prozentsätze korrekter Trials, fehlerhafter Trials sowie Trials, bei denen keine Reaktion erfolgt („Auslasser“); gemittelte Antwortlatenzen) der fünf Probandengruppen bei den genannten Bedingungen findet sich im Anhang (vgl. Anhang M: Tabelle 2).

Abbildung 3.1 zeigt die Mittelwerte und die Standardabweichungen der Prozentsätze der korrekt durchgeführten Trials der fünf experimentellen Gruppen bei den drei Versuchsbedingungen „Gesichtererkennung“, „Geschlechtsklassifikation“ und „Kontrollbedingung“. Der Prozentsatz der korrekten Trials liegt bei allen Probandengruppen bei der Gesichtererkennungs-Bedingung deutlich über der Ratewahrscheinlichkeit und erhöht sich in der Geschlechtsklassifikations- und der Kontrollbedingung infolge der geringeren Aufgabenschwierigkeit auf mehr als 80 Prozent. Komplementär dazu befinden sich die Prozentsätze der fehlerhaften Trials sowie der „Auslasser“ bei allen Versuchsbedingungen auf einem insgesamt niedrigen Niveau (vgl. Anhang M: Tabelle 2). So liegt der Prozentsatz der fehlerhaften Trials bei der Kontrollbedingung bei allen experimentellen Gruppen unter fünf Prozent und steigt mit zunehmender Aufgabenschwierigkeit auf maximal 23 Prozent bei der Gesichtererkennungs-Bedingung an. Die Prozentsätze der „Auslasser“ zeigen hingegen das umgekehrte Muster und nehmen mit geringer werdender Aufgabenschwierigkeit zu. Sie bleiben jedoch bei allen experimentellen Gruppen und allen Versuchsbedingungen unter einem Prozentwert von 15.

Auf Unterschiede zwischen den experimentellen Gruppen wird unter Punkt 3.2.1.2 näher eingegangen.



**Abbildung 3.1:** Prozentsätze korrekter Trials: Mittelwerte und Standardabweichungen der fünf experimentellen Gruppen bei den drei Versuchsbedingungen („Gesichtererkennung“, „Geschlechtsklassifikation“, Kontrollbedingung) des fMRT-Experiments (Abkürzungen: co\_jung = junge, gesunde Probanden; co\_alt\_E3 = ältere, gesunde Probanden mit Genotyp ApoE epsilon3; co\_alt\_E4 = ältere, gesunde Probanden mit Genotyp ApoE epsilon4; aMCI\_E3 = aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon3; aMCI\_E4 = aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon4).

Eine statistische Analyse mittels nonparametrischer Paarvergleiche (Wilcoxon-Tests für abhängige Stichproben) ergab innerhalb aller Probandengruppen signifikante Unterschiede hinsichtlich der zentralen Tendenz der Prozentsätze korrekter Trials beim Vergleich der Gesichtererkennungs- mit der Geschlechtsklassifikations-Bedingung sowie beim Vergleich der Gesichtererkennungs- mit der Kontrollbedingung. Der Vergleich der Prozentsätze korrekter Trials bei der Geschlechtsklassifikations-Bedingung mit der Kontrollbedingung war nur innerhalb der Gruppe der älteren, gesunden Probanden ohne den Genotyp ApoE epsilon4 signifikant ( $Z = -2.24$ ,  $p = 0.025$ ,  $d = 1.02$ ). Dies kann durch die Tatsache erklärt werden, dass sich aufgrund der geringen Aufgabenschwierigkeit die Prozentsätze korrekter Trials bei den beiden zuletzt genannten Bedingungen auf einem ähnlichen, sehr hohen Niveau befinden, so dass keine statistisch signifikanten Unterschiede resultieren. Weiterhin wurde innerhalb der Gesichtererkennungs-Bedingung differenziert zwischen dem Prozentsatz korrekter Urteile bei den Trials in denen berühmte Personen und den Trials in denen unbekannte Personen gezeigt wurden. In keiner Probandengruppe ergab sich bei diesem Vergleich jedoch ein statistisch signifikanter Unterschied.

Nach einer sequentiellen  $\alpha$ -Bonferoni-Korrektur waren nur noch die Vergleiche der Prozentsätze korrekter Trials der Gesichtererkennungs- mit der Geschlechtsklassifikations-Bedingung innerhalb aller Probandengruppen sowie der Gesichtererkennungs- mit der Kontrollbedingung innerhalb der Gruppen der jungen, gesunden Probanden, der älteren, gesunden Probanden mit dem Genotyp ApoE epsilon4 und der aMCI-Patienten mit dem Genotyp ApoE epsilon4 signifikant.

Tabelle 3.2. liefert einen detaillierten Überblick über die Ergebnisse der zuvor beschriebenen Vergleiche innerhalb der experimentellen Gruppen. Angegeben sind die Prüfgrößen Z, die p-Werte (zweiseitig) und – bei signifikanten Unterschieden – die Effektstärken d.

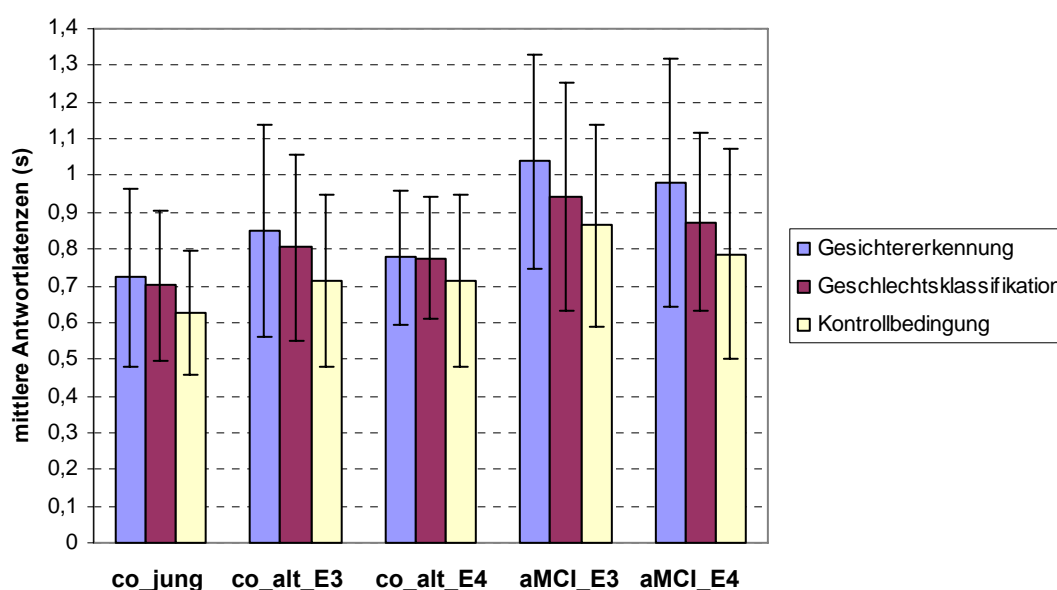
**Tabelle 3.2:** Überblick über die Parameter der Vergleiche innerhalb der fünf experimentellen Gruppen bei den Versuchsbedingungen „Gesichtererkennung“, „Geschlechtsklassifikation“ und „Kontrollbedingung“ während der fMRT-Messung.

Vergleiche	Probandengruppen				
	co_jung	co_alt_E3	co_alt_E4	aMCI_E3	aMCI_E4
<b>GE_Korrekte_berühmt vs. GE_Korrekte_nichtberühmt</b>	Z = -1.68 p = 0.092	Z = -0.32 p = 0.753	Z = -0.36 p = 0.721	Z = -1.40 p = 0.162	Z = -1.47 p = 0.141
<b>GE_Zeit_berühmt vs. GE_Zeit_nichtberühmt</b>	Z = -1.01 p = 0.311	Z = -1.53 p = 0.125	Z = -1.25 p = 0.210	Z = -0.25 p = 0.807	Z = -0.85 p = 0.394
<b>GE_Korrekte vs. GK_Korrekte</b>	Z = -2.70 p = 0.007 * d = 1.34	Z = -3.30 p ≤ 0.001 * d = 2.60	Z = -3.62 p ≤ 0.001 * d = 1.45	Z = -2.83 p = 0.005 * d = 1.73	Z = -3.30 p ≤ 0.001 * d = 1.69
<b>GE_Zeit vs. GK_Zeit</b>	Z = -0.87 p = 0.382	Z = -1.39 p = 0.164	Z = -0.21 p = 0.831	Z = -1.01 p = 0.311	Z = -3.04 p = 0.002 * d = 1.65
<b>GK_Korrekte vs. KB_Korrekte</b>	Z = -0.554 p = 0.580	Z = -2.24 p = 0.025 d = 1.02	Z = 0.00 p = 1.000	Z = -0.98 p = 0.328	Z = -0.97 p = 0.332
<b>GK_Zeit vs. KB_Zeit</b>	Z = -2.13 p = 0.033 d = 1.27	Z = -2.22 p = 0.027 d = 0.94	Z = -3.196 p ≤ 0.001 * d = 1.39	Z = -1.64 p = 0.101	Z = -2.61 p = 0.009 * d = 1.37
<b>GE_Korrekte vs. KB_Korrekte</b>	Z = -2.83 p = 0.005 * d = 1.47	Z = -2.36 p = 0.019 d = 0.99	Z = -3.41 p ≤ 0.001 * d = 1.85	Z = -1.99 p = 0.046 d = 1.27	Z = -2.68 p = 0.007 * d = 1.11
<b>GE_Zeit vs. KB_Zeit</b>	Z = -2.20 p = 0.028 d = 1.217	Z = -2.86 p = 0.004 * d = 1.30	Z = -3.15 p = 0.002 * d = 1.37	Z = -2.62 p = 0.009 d = 6.37	Z = -3.35 p = 0.001 * d = 2.21

Anmerkungen: Dargestellt sind jeweils Unterschiede hinsichtlich der zentralen Tendenz bei der Anzahl der korrekt durchgeführten Trials („Korrekte“) sowie bei den mittleren Reaktionszeiten („Zeit“). Bei der Bedingung „Gesichtererkennung“ wurde zusätzlich differenziert zwischen Trials, in denen berühmte („berühmt“) versus nicht berühmte („nichtberühmt“) Personen gezeigt wurden. In jeder Zelle sind die Prüfgrößen Z, p-Werte (zweiseitig) und – bei signifikanten Unterschieden –

Effektstärken  $d$  angegeben. Signifikante Unterschiede mit  $p \leq 0.05$  sind hellgrün und mit  $p \leq 0.01$  gelb markiert. Gruppenunterschiede, die auch nach einer sequentiellen  $\alpha$ -Bonferoni-Korrektur (Holm-Prinzip) mit einem adjustierten  $\alpha$ -Fehler ( $\alpha = 0.05$ ) für 8 statistische Vergleiche (pro Gruppe) noch signifikant waren, sind mit \* gekennzeichnet. Abkürzungen: co\_jung = junge, gesunde Probanden; co\_alt\_E3 = ältere, gesunde Probanden mit Genotyp ApoE epsilon3; co\_alt\_E4 = ältere, gesunde Probanden mit Genotyp ApoE epsilon4; aMCI\_E3 = aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon3; aMCI\_E4 = aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon4; GE = „Gesichtererkennung“; GK = „Geschlechtsklassifikation“; KB = „Kontrollbedingung“.

Bei den Antwortlatenzen ergibt sich ein ähnliches Muster wie bei den Prozentsätzen der fehlerhaften Trials, da auch hier die Höhe der Latenzen die Aufgabenschwierigkeit widerspiegelt. So waren die mittleren Antwortlatenzen der korrekten Trials wie aus Abbildung 3.2 hervorgeht bei allen experimentellen Gruppen bei der Gesichtererkennungs-Bedingung am höchsten und nahmen mit geringer werdender Aufgabenschwierigkeit kontinuierlich ab. Unterschiede zwischen den experimentellen Gruppen werden unter Punkt 3.2.1.2 ausführlich behandelt.



**Abbildung 3.2:** Mittelwerte und Standardabweichungen der Antwortlatenzen der fünf experimentellen Gruppen bei den drei Versuchsbedingungen („Gesichtererkennung“, „Geschlechtsklassifikation“, Kontrollbedingung) des fMRT-Experiments (Abkürzungen: co\_jung = junge, gesunde Probanden; co\_alt\_E3 = ältere, gesunde Probanden mit Genotyp ApoE epsilon3; co\_alt\_E4 = ältere, gesunde Probanden mit Genotyp ApoE epsilon4; aMCI\_E3 = aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon3; aMCI\_E4 = aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon4).

Bei einer statistischen Analyse mittels nonparametrischer Paarvergleiche (Wilcoxon-Tests für abhängige Stichproben) zeigten sich innerhalb der Probandengruppen signifikante Unterschiede hinsichtlich der zentralen Tendenz der Antwortlatenzen beim Vergleich der Bedingungen „Gesichtererkennung“ und „Geschlechtsklassifikation“ mit der Kontrollbedingung. Eine Ausnahme stellt hierbei die Gruppe der aMCI-Patienten ohne den Genotyp

ApoE epsilon4 dar, da bei dieser Gruppe nur der Vergleich der Bedingung „Gesichtererkennung“ mit der Kontrollbedingung ein statistisch signifikantes Ergebnis erbrachte. Der Vergleich der Antwortlatenzen bei den Bedingungen „Gesichtererkennung“ und „Geschlechtsklassifikation“ war nur innerhalb der Gruppe der aMCI-Patienten mit dem genetischen Risikofaktor ApoE epsilon4 statistisch signifikant ( $Z = -3.04$ ,  $p = 0.002$ ,  $d = 1.65$ ) und äußerte sich dahingehend, dass die Reaktionen der Probanden bei der Gesichtererkennung deutlich langsamer waren als bei der Geschlechtsklassifikation. Eine Differenzierung innerhalb der Gesichtererkennungs-Bedingung zwischen den Trials in denen berühmte Personen und den Trials in denen unbekannte Personen gezeigt wurden ergab hinsichtlich der jeweiligen Antwortlatenzen analog zu den Prozentsätzen korrekter Trials innerhalb keiner der Probandengruppen einen signifikanten Unterschied.

Nachdem eine sequentielle  $\alpha$ -Bonferoni-Korrektur (Holm-Prinzip) vorgenommen wurde, waren alle beschriebenen Unterschiede nur noch innerhalb der Subgruppen mit dem Genotyp ApoE epsilon4 signifikant. Hingegen unterschieden sich die Antwortlatenzen hinsichtlich ihrer zentralen Tendenz innerhalb der Gruppen der jungen, gesunden Probanden und der aMCI-Patienten ohne den Genotyp ApoE epsilon4 beim Vergleich der Gesichtererkennungs- und der Geschlechtsklassifikations-Bedingung mit der Kontrollbedingung nicht signifikant voneinander. Innerhalb der Gruppe der älteren, gesunden Probanden ohne den Genotyp ApoE epsilon4 überschritt lediglich der Vergleich der Gesichtererkennungs- mit der Kontrollbedingung die Signifikanzschwelle.

Für einen detaillierten Überblick über die Ergebnisse der zuvor beschriebenen Vergleiche innerhalb der experimentellen Gruppen sei auf Tabelle 3.2 verwiesen. Angegeben sind die Prüfgrößen  $Z$ , die  $p$ -Werte (zweiseitig) und – bei signifikanten Unterschieden – die Effektstärken  $d$ .

Zusammenfassend stellen sich die Verhaltensdaten während der fMRT-Untersuchung folgendermaßen dar: innerhalb aller experimenteller Gruppen steigen die mittleren Prozentsätze der fehlerhaften Trials sowie die mittleren Antwortlatenzen mit zunehmender Aufgabenschwierigkeit kontinuierlich an, wohingegen die mittleren Prozentsätze korrekter Trials sowie die Anzahl von Trials ohne Reaktion („Auslasser“) bei steigenden Anforderungen an Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsfunktionen abnehmen.

### 3.2.1.2 „Between groups“-Vergleiche

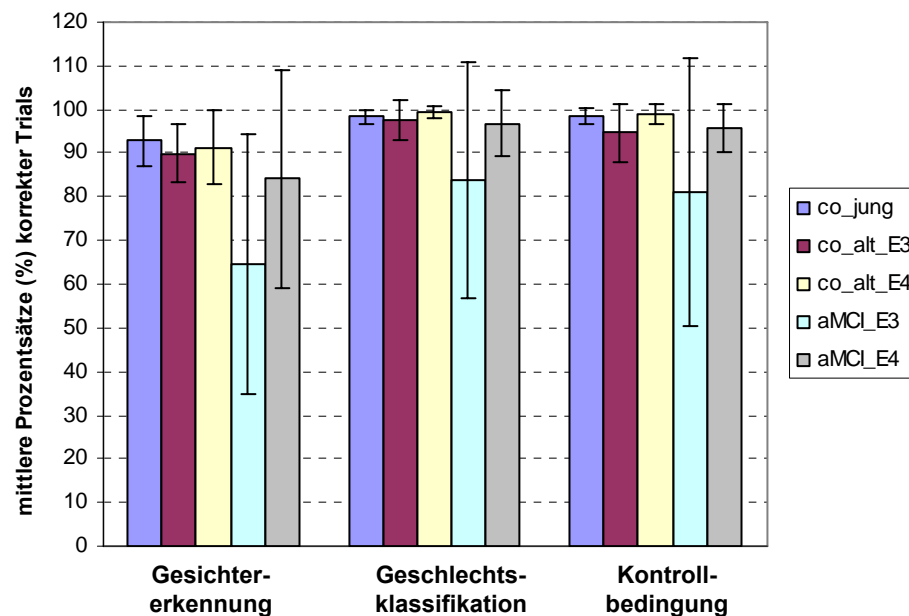
Zunächst soll deskriptiv auf Unterschiede zwischen den experimentellen Gruppen hinsichtlich der zentralen Tendenz der Prozentsätze der korrekten Trials sowie der zugehörigen

Antwortlatenzen während der fMRT-Untersuchung eingegangen werden. Im Anschluss daran werden die Ergebnisse der durchgeführten statistischen Analysen erläutert. Die Rohwerte (mittlere Prozentsätze korrekter Trials, fehlerhafter Trials sowie Trials, bei denen keine Reaktion erfolgt („Auslasser“); gemittelte Antwortlatenzen) der Probandengruppen bei den Bedingungen „Gesichtererkennung“, „Geschlechtsklassifikation“ und „Kontrollbedingung“ sind der tabellarischen Auflistung im Anhang zu entnehmen (vgl. Anhang M: Tabelle 2).

Auch bezogen auf die Verhaltensdaten während der fMRT-Untersuchung wurden ähnlich wie bei der Auswertung der neuropsychologischen Daten (vgl. Punkt 3.1.1) statistische Gruppenvergleiche zwischen den älteren, gesunden Probanden und den aMCI-Patienten sowohl ohne als auch mit Berücksichtigung des Genotyps durchgeführt. Dies bedeutet, dass sowohl die Großgruppen „ältere, gesunde Probanden“ („co\_alt“) und „aMCI-Patienten“ („aMCI“) betrachtet wurden als auch zwischen den Subgruppen mit und ohne dem Genotyp ApoE epsilon4 innerhalb dieser Großgruppen differenziert wurde. Die Gruppe der jungen, gesunden Probanden („co\_jung“) wurde lediglich mit der Großgruppe der älteren, gesunden Probanden verglichen. Die Gründe für dieses Vorgehen wurden bereits unter Punkt 3.1.1 ausführlich dargestellt. Bei den „between groups“-Vergleichen wurde – wie auch bei der statistischen Analyse der neuropsychologischen Daten (vgl. Punkt 3.1.1) – zur Kontrolle der potentiellen konfundierenden Variable „Alter“ bei den Vergleichen der Verhaltensdaten der beiden Subgruppen der aMCI-Patienten eine nonparametrische Kovarianzanalyse (Quade, 1967) durchgeführt. Bei allen anderen Gruppenvergleichen wurden Mann-Whitney-Tests für unabhängige Stichproben gerechnet.

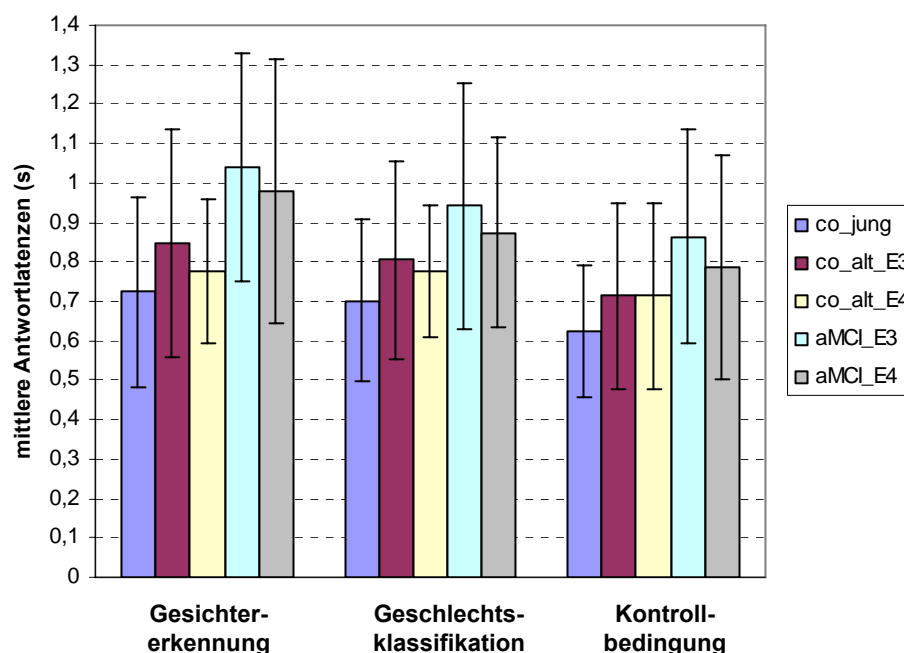
Wie Abbildung 3.3 zeigt, weisen die beiden Subgruppen der aMCI-Patienten vor allem bei der Gesichtererkennungs-Bedingung geringere Prozentsätze korrekt durchgeführter Trials auf als die Gruppen der gesunden jungen und älteren Probanden. Es fällt weiterhin auf, dass die aMCI-Patienten ohne den Genotyp ApoE epsilon4 bei allen Versuchsbedingungen deutlich schlechter abschneiden als die aMCI-Patienten mit dem Genotyp ApoE epsilon4. Dieser Unterschied ist zumindest teilweise auf den Einfluss des bereits im vorausgehenden Abschnitt erwähnten signifikanten Altersunterschieds zwischen den beiden Subgruppen der aMCI-Patienten zurückzuführen. Hingegen sind die Leistungen der gesunden, jungen Probanden und der älteren, gesunden Probanden bei allen Versuchsbedingungen vergleichbar und liegen auf einem hohen Niveau, da mehr als 90 Prozent aller Trials jeder Versuchsbedingung korrekt ausgeführt werden. Zudem ist die Variabilität der gegebenen Antworten bei allen drei Versuchsbedingungen innerhalb der aMCI-Patientengruppen deutlich ausgeprägter als innerhalb der Gruppen der jungen und der älteren gesunden

Kontrollprobanden, was sich in den höheren Standardabweichungen der Gruppen der aMCI-Patienten widerspiegelt und darauf hindeutet, dass innerhalb dieser beider Gruppen eine geringere Homogenität hinsichtlich der kognitiven Leistungsfähigkeit herrscht als bei den Kontrollgruppen.



**Abbildung 3.3:** Mittelwerte und Standardabweichungen der Prozentsätze korrekter Trials der fünf experimentellen Gruppen bei den drei Versuchsbedingungen („Gesichtererkennung“, „Geschlechtsklassifikation“, Kontrollbedingung) des fMRT-Experiments (Abkürzungen: co\_jung = junge, gesunde Probanden; co\_alt\_E3 = ältere, gesunde Probanden mit Genotyp ApoE epsilon3; co\_alt\_E4 = ältere, gesunde Probanden mit Genotyp ApoE epsilon4; aMCI\_E3 = aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon3; aMCI\_E4 = aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon4).

Die mittleren Antwortlatenzen der fünf experimentellen Gruppen sind in Abbildung 3.4 dargestellt. Diese sind in allen Versuchsbedingungen bei den jungen, gesunden Probanden am niedrigsten und bei den aMCI-Patienten am höchsten ausgeprägt. Auch hier zeigt sich bei der Gruppe der aMCI-Patienten der Einfluss des Altersunterschieds zwischen den beiden Subgruppen dahingehend, dass die mittleren Reaktionszeiten der Subgruppe ohne den Genotyp ApoE epsilon4 deutlich langsamer sind als diejenigen der Subgruppe mit diesem Genotyp.



**Abbildung 3.4:** Mittelwerte und Standardabweichungen der Antwortlatenzen der fünf experimentellen Gruppen bei den drei Versuchsbedingungen („Gesichtererkennung“, „Geschlechtsklassifikation“, Kontrollbedingung) des fMRT-Experiments (Abkürzungen: co\_jung = junge, gesunde Probanden; co\_alt\_E3 = ältere, gesunde Probanden mit Genotyp ApoE epsilon3; co\_alt\_E4 = ältere, gesunde Probanden mit Genotyp ApoE epsilon4; aMCI\_E3 = aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon3; aMCI\_E4 = aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon4).

Tabelle 3.3 liefert einen Überblick über die Ergebnisse der statistischen Analyse. Sie enthält die Prüfgrößen  $Z$  bzw.  $F$ , die  $p$ -Werte (zweiseitig) und für den Fall signifikanter Unterschiede die Effektstärken  $d$ . Wie aus Tabelle 3.3 zu entnehmen ist, treten signifikante Unterschiede hinsichtlich der zentralen Tendenz der Prozentsätze der korrekten Trials sowie der Antwortlatenzen nur beim Vergleich der Großgruppe der älteren, gesunden Probanden mit der Großgruppe der aMCI-Patienten auf. Die Unterschiede äußern sich dahingehend, dass die gesunden, älteren Kontrollpersonen bei der Gesichtererkennungs-Bedingung und bei der Kontrollbedingung signifikant schneller reagierten als die aMCI-Patienten sowie bei der Geschlechtsklassifikationsbedingung signifikant mehr korrekte Trials aufwiesen. Dies bedeutet, dass der kognitive Status die Performanz der Probanden in bedeutsamer Weise beeinflusst. Hingegen war kein signifikanter Effekt des genetischen Status beobachtbar, da sich die beiden Subgruppen der gesunden, älteren Kontrollprobanden wie auch – nachdem die Variable „Alter“ als Kovariate berücksichtigt war – die beiden Subgruppen der aMCI-Patienten sowohl hinsichtlich der Prozentsätze korrekter Trials als auch hinsichtlich der mittleren Antwortlatenzen nicht signifikant unterschieden. Auch der Faktor „gesundes Altern“

hatte keine Auswirkung auf die Performanz, da die gesunden, jungen Probanden in keinem der erhobenen Parameter signifikant besser abschnitten als die gesunden, älteren Probanden.

Bei der „between groups“-Analyse erfolgte ebenso wie bei der „within group“-Analyse eine Differenzierung innerhalb der Gesichtererkennung-Bedingung zwischen den Trials in denen berühmte Personen und den Trials in denen unbekannte Personen gezeigt wurden. Die jeweiligen Antwortlatenzen waren in der Gruppe der aMCI-Patienten signifikant höher als bei den gesunden, älteren Kontrollpersonen. Dies bedeutet, dass die aMCI-Patienten für die Berühmtheitsurteile sowohl wenn berühmte als auch wenn nicht berühmte Personen gezeigt wurden deutlich mehr Zeit benötigten.

Eine sequentielle  $\alpha$ -Fehler-Korrektur nach Bonferoni-Holm hatte zur Folge, dass sich die Gruppen der älteren, gesunden Probanden und der aMCI-Patienten nur noch hinsichtlich der Antwortlatenzen bei der Bedingung „Gesichtererkennung“ signifikant voneinander unterschieden.

**Tabelle 3.3:** Überblick über die Parameter der Gruppenvergleiche bei den jeweiligen Versuchsbedingungen „Gesichtererkennung“, „Geschlechtsklassifikation“ und „Kontrollbedingung“ während der fMRT-Messung.

Versuchsbedingungen	Probandengruppen			
	co_jung vs. co_alt	co_alt vs. aMCI	co_alt_E3 vs. co_alt_E4	aMCI_E3 vs. aMCI_E4
GE_berühmt_Korrekte	Z = -0.33 p = 0.744	Z = -1.19 p = 0.233	Z = -0.63 p = 0.530	F = 0.56 p = 0.460
GE_berühmt_Zeit	Z = -1.58 p = 0.115	Z = -2.86 p = 0.004 * d = 0.68	Z = -0.21 p = 0.852	F = 0.10 p = 0.750
GE_nichtberühmt_Korrekte	Z = -1.08 p = 0.280	Z = -1.72 p = 0.085	Z = -1.18 p = 0.237	F = 1.22 p = 0.280
GE_nichtberühmt_Zeit	Z = -0.99 p = 0.323	Z = -2.42 p = 0.015 d = 0.40	Z = -0.59 p = 0.576	F = 0.26 p = 0.612
GE_Korrekte	Z = -0.30 p = 0.763	Z = -1.78 p = 0.074	Z = -0.91 p = 0.364	F = 1.94 p = 0.175
GE_Zeit	Z = -1.25 p = 0.211	Z = -2.79 p = 0.005 * d = 0.72	Z = -0.59 p = 0.558	F = 0.25 p = 0.619
GK_Korrekte	Z = -1.30 p = 0.193	Z = -2.30 p = 0.021 d = 0.66	Z = -0.46 p = 0.648	F = 0.95 p = 0.339

Fortsetzung siehe nächste Seite

Tabelle 3.3: Fortsetzung

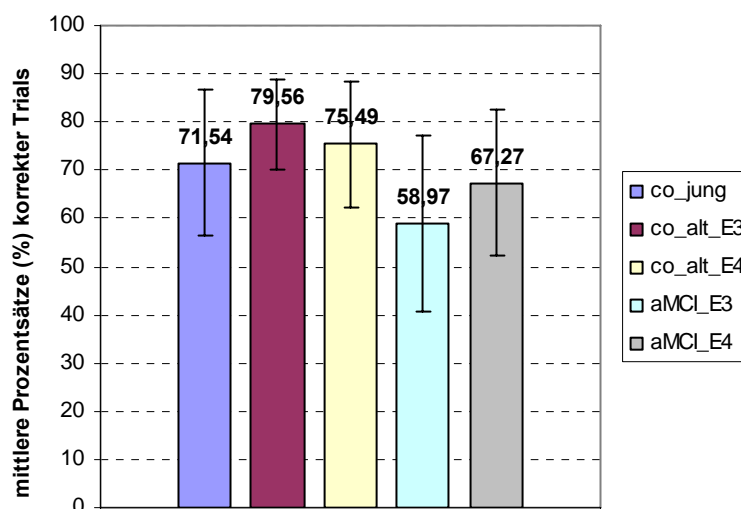
Versuchsbedingungen	Probandengruppen			
	co_jung vs. co_alt	co_alt vs. aMCI	co_alt_E3 vs. co_alt_E4	aMCI_E3 vs. aMCI_E4
GK_ Zeit	Z = -1.30 p = 0.193	Z = -1.07 p = 0.286	Z = -0.19 p = 0.985	F = 0.01 p = 0.926
KB_ Korrekte	Z = -0.30 p = 0.766	Z = -1.66 p = 0.098	Z = -1.93 p = 0.053	F = 0.01 p = 0.937
KB_ Zeit	Z = -0.93 p = 0.354	Z = -2.32 p = 0.020 d = 0.54	Z = -0.06 p = 0.955	F = 0.12 p = 0.732

Anmerkungen: Dargestellt sind jeweils Unterschiede hinsichtlich der zentralen Tendenz bei der Anzahl der korrekt durchgeführten Trials („Korrekte“) sowie bei den mittleren Reaktionszeiten („Zeit“). Bei der Bedingung „Gesichtererkennung“ wurde zusätzlich differenziert zwischen Trials, in denen berühmte („berühmt“) versus nicht berühmte („nichtberühmt“) Personen gezeigt wurden. In jeder Zelle sind die Prüfgrößen Z bzw. F, p-Werte (zweiseitig) und – bei signifikanten Unterschieden – Effektstärken d angegeben. Signifikante Gruppenunterschiede mit  $p \leq 0.05$  sind hellgrün und mit  $p \leq 0.01$  gelb markiert. Gruppenunterschiede, die auch nach einer sequentiellen  $\alpha$ -Bonferroni-Korrektur (Holm-Prinzip) mit einem adjustierten  $\alpha$ -Fehler ( $\alpha = 0.05$ ) für 10 Testparameter (pro Gruppenvergleich) noch signifikant waren, sind mit \* gekennzeichnet. Abkürzungen: co\_jung = junge, gesunde Probanden; co\_alt = ältere, gesunde Probanden (ohne Berücksichtigung des Genotyps); aMCI = aMCI-Patienten (ohne Berücksichtigung des Genotyps); co\_alt\_E3 = ältere, gesunde Probanden mit Genotyp ApoE epsilon3; co\_alt\_E4 = ältere, gesunde Probanden mit Genotyp ApoE epsilon4; aMCI\_E3 = aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon3; aMCI\_E4 = aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon4; GE = „Gesichtererkennung“; GK = „Geschlechtsklassifikation“; KB = „Kontrollbedingung“

### 3.2.2 Verhaltensexperiment im Anschluss an die fMRT-Untersuchung

Bei dem Verhaltensexperiment, das unmittelbar auf die fMRT-Untersuchung folgte und bei dem von den Probanden bei der Präsentation der berühmten Personen der explizite Namensabruf gefordert wurde, waren deutliche Unterschiede zwischen den experimentellen Gruppen beobachtbar (vgl. Abbildung 3.5). Eine tabellarische Auflistung der Rohwerte (mittlere Prozentsätze der Trials, bei denen die Nennung des korrekten Namens möglich war) der fünf Probandengruppen findet sich im Anhang (vgl. Anhang M: Tabelle 3). Allgemein fällt auf, dass alle Probandengruppen einen deutlich geringeren Prozentsatz korrekter Trials aufweisen als bei der Gesichtererkennungs-Bedingung während der fMRT-Untersuchung. Dies kann dadurch erklärt werden, dass der explizite Namensabruf höhere Gedächtnisanforderungen stellt als dies bei den Berühmtheitsurteilen der Fall ist, die im Rahmen der Gesichtererkennungsbedingung während des fMRT-Experiments abzugeben waren. Die beiden Gruppen der älteren, gesunden Probanden zeigen eine tendenziell bessere Leistung als die Gruppe der gesunden, jungen Probanden. Hingegen sind die beiden Gruppen

der aMCI-Patienten hinsichtlich des expliziten Namensabrufs gegenüber den Gruppen der gesunden, älteren Probanden deutlich beeinträchtigt.



**Abbildung 3.5:** Mittelwerte und Standardabweichungen der Prozentsätze der Trials, bei denen die im Anschluss an das fMRT-Experiment gezeigten berühmten Personen korrekt benannt wurden (Abkürzungen: co\_jung = junge, gesunde Probanden; co\_alt\_E3 = ältere, gesunde Probanden mit Genotyp ApoE epsilon3; co\_alt\_E4 = ältere, gesunde Probanden mit Genotyp ApoE epsilon4; aMCI\_E3 = aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon3; aMCI\_E4 = aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon4).

Wie aus Tabelle 3.4 hervorgeht, waren die Unterschiede hinsichtlich der zentralen Tendenz des Prozentsatzes der Trials, bei denen die Probanden explizit die Namen der präsentierten berühmten Personen nennen konnten, lediglich beim Vergleich der Großgruppe der gesunden, älteren Probanden mit der der Großgruppe der aMCI-Patienten statistisch signifikant ( $Z = -3.40$ ,  $p \leq 0.001$ ,  $d = 1.02$ ). Es zeigte sich auch hier kein signifikanter Einfluss des genetischen Status sowie des Faktors „gesundes Altern“, da sich die Leistung der gesunden, jungen Probanden nicht signifikant von der Leistung der älteren, gesunden Kontrollprobanden unterschied.

**Tabelle 3.4:** Überblick über Gruppenunterschiede hinsichtlich der Prozentsätze der Trials, bei denen die berühmten Personen korrekt benannt wurden.

Versuchsbedingung	Probandengruppen			
	co_jung vs. co_alt	co_alt vs. aMCI	co_alt_E3 vs. co_alt_E4	aMCI_E3 vs. aMCI_E4
<b>GE_berühmt_Namen</b>	$Z = -1.07$ $p = 0.286$	$Z = -3.40$ $p \leq 0.001$ $d = 1.02$	$Z = -0.89$ $p = 0.374$	$F = 0.34$ $p = 0.564$

Anmerkungen: In jeder Zelle sind die Prüfgrößen  $Z$  bzw.  $F$ ,  $p$ -Werte (zweiseitig) und – bei signifikanten Unterschieden – Effektstärken  $d$  angegeben. Signifikante Gruppenunterschiede mit  $p \leq$

0.01 sind gelb markiert. Abkürzungen: co\_jung = junge, gesunde Probanden; co\_alt = ältere, gesunde Probanden (ohne Berücksichtigung des Genotyps); aMCI = aMCI-Patienten (ohne Berücksichtigung des Genotyps); co\_alt\_E3 = ältere, gesunde Probanden mit Genotyp ApoE epsilon3; co\_alt\_E4 = ältere, gesunde Probanden mit Genotyp ApoE epsilon4; aMCI\_E3 = aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon3; aMCI\_E4 = aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon4; GE = „Gesichtererkennung“

### 3.3 Ergebnisse des „famous faces“-Paradigmas: fMRT-Daten

Bei der Analyse der fMRT-Daten wurden sowohl Vergleiche innerhalb der Probandengruppen („within group“) als auch zwischen den Probandengruppen („between groups“) durchgeführt. Die „within group“-Analysen geben Aufschluss über die neuronalen Korrelate spezifischer kognitiver Anforderungen, die mit den jeweiligen Versuchsbedingungen des experimentellen Paradigmas verbunden sind. Da anzunehmen ist, dass sich die aus den „within group“-Analysen resultierenden kortikalen Aktivierungsmuster bei allen Probandengruppen zumindest ähnlich darstellen, wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit für diese Analysen exemplarisch nur die Gruppe der jungen, gesunden Probanden herangezogen. Obwohl die mit spezifischen kognitiven Funktionen (z.B. expliziter Abruf semantischer Gedächtnisinhalte bei der Gesichtererkennungs-Bedingung) assoziierten kortikalen Aktivierungsmuster der Probandengruppen ähnlich sind, ist aber dennoch davon auszugehen, dass diese sich in Abhängigkeit vom Alter sowie dem kognitiven und genetischen Status hinsichtlich des Ausmaßes und der Stärke der Aktivierung unterscheiden. Um diese möglicherweise vorhandenen Unterschiede zwischen den experimentellen Gruppen abbilden zu können, wurden „between groups“-Analysen durchgeführt.

Sowohl bei den „within group“- als auch bei den „between groups“-Analysen wird zuerst eine tabellarische Übersicht über die aktivierten Hirnareale gegeben und dann detailliert auf die Einzelergebnisse der „First-Order“- und „Second-Order“-Kontraste eingegangen. Eine ausführliche Darstellung zur Bedeutung sowie den Vor- und Nachteilen dieser Kontraste wurde bereits unter Punkt 2.4.2.2 c) gegeben. Die Visualisierung der aktivierten Kortexareale erfolgt, indem die funktionellen Daten mit sagittalen, koronalen und axialen Schnitten („Sections“) in SPM5 enthaltener standardisierter anatomischer Bilder überlagert werden. Die Farbe der Voxel kodiert hierbei die Höhe der T-Werte. Die Schnittebenen entsprechen neurologischen Konventionen (d.h. linkshemisphärische Kortexareale werden links auf den Bildern abgebildet), wobei die blauen Kreuze die jeweils interessierenden Kortexareale markieren. Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden nicht alle gefundenen Aktivierungen bildlich dargestellt, sondern nur ausgewählte Aktivierungen in interessierenden Regionen („ROI´s“). Generell bezeichnen bei den Namen der Kontraste die in Anführungszeichen gesetzten Begriffe die unter Punkt 2.4.2.2 a) spezifizierten Trialabschnitte.

Weiterhin erfolgt mit Hilfe der SPM-Toolbox MarsBaR (vgl. Punkt 2.4.2.3) bei den Vergleichen innerhalb wie auch zwischen den Probandengruppen eine Abbildung des zeitlichen Verlaufs des BOLD-Signals, das durch die HRF (*Haemodynamic Response Function*; Boynton et al., 1996) repräsentiert wird. Da bestimmte Kortexregionen an bestimmten kognitiven Funktionen stärker beteiligt sind als andere Regionen, variiert die Amplitudenhöhe je nachdem, welche Kortexregion und welche kognitiven Anforderungen vorliegen. Zudem ist davon auszugehen, dass sich das BOLD-Signal hinsichtlich seiner Amplitude in Abhängigkeit von den bereits genannten Variablen „Alter“, „kognitiver Status“ und „genetischer Status“ verändert.

Zusätzlich werden bei den „between groups“-Vergleichen ROI-Analysen vorgenommen, bei denen Unterschiede zwischen den experimentellen Gruppen in der relativen Aktivierungsstärke bei ausgewählten Kontrasten in Form von Balkendiagrammen dargestellt werden. Die interessierenden Kortexregionen werden hierbei sowohl strukturell als auch funktionell definiert. Die strukturelle Definition erfolgt mit Hilfe des AAL („Anatomical Automatic Labeling“)-Atlas. Als funktionelle ROI's werden Voxelcluster verwendet, die bei bestimmten interessierenden Kontrasten signifikant aktiviert sind.

### 3.3.1 „Within group“-Analysen

#### 3.3.1.1 „First-Order“-Kontraste

Aufgrund der höheren Teststärke erfolgte die Analyse der Ergebnisse der „First-Order“-Kontraste auf Voxel Ebene. Für alle Kontraste wurde eine für multiple Vergleiche korrigierte Wahrscheinlichkeitsschwelle von  $p \leq 0.05$  und eine Voxelschwelle von  $k = 10$  Voxel gewählt.

##### a) Tabellarische Übersicht

Tabelle 3.5 enthält die Parameter der „First-Order“-Kontraste. Es werden die Talairach-Koordinaten der lokalen Maxima der signifikant aktivierten Cluster dargestellt und deren Lokalisation im Gehirn hinsichtlich Hemisphäre, Kortexregion und damit verbundenem Brodmann Areal. Zusätzlich werden die T-Werte der lokalen Maxima angegeben und – in Klammern – die Clustergrößen anhand der Anzahl der aktivierten Voxel. Die Sternchen (\*) zeigen an, wenn es in den jeweiligen Clustern mehrere voneinander verschiedene lokale Maxima gibt, wobei immer nur das Maximum dargestellt wird, dessen p-Wert am geringsten ist.

**Tabelle 3.5:** Überblick über Kortextareale, die innerhalb der Gruppe der jungen, gesunden Probanden bei den „First-Order“-Kontrasten signifikant aktiviert sind

Region	Hemi- sphäre	Brodmann Areal	Talairach Koordinaten			T -Werte (Voxelebene (FWE-korrigiert): $p \leq 0.05$ ) (Clustergrößen in Anzahl der Voxel)		
						„First-Order“-Kontraste		
			x	y	z	„GE_berühmt“ > „KB_Stimuli“	„GE_nichtberühmt“ > „KB_Stimuli“	„GK_berühmt“ > „KB_Stimuli“
Frontal								
MeFG	links	9 / 8	-10	30	33	19.41 (75) *		
MeFG	links	8	-4	18	45		12.41 (16)	
MiFG	links	46	-46	23	23			13.30 (18)
IFG	rechts	47	32	27	-10	17.70 (180) *		
IFG	links	47	-38	21	-8	13.14 (300) *		
IFG	rechts	47	36	26	-16		16.97 (99) *	
OfIG	rechts	47 / 11	36	28	-17			11.74 (48) *
Temporal								
H/PG	links	27	-6	-33	-2	22.46 (537) *		
H	rechts	28	24	-10	-11			14.02 (72) *
H	links	28	-24	-27	-2			13.83 (49)
H	rechts	28	24	-29	-7			11.76 (31) *
PG/Amygdala	links	28	-20	-4	-12	14.23 (89)		
PG/Amygdala	links	34	-26	-3	-15			10.62 (21)
PG	rechts	29	12	-41	4	13.51 (39)		
FG	links	32	-22	-82	-1	15.08 (33)		
FG	links	37	-42	-57	-11	10.05 (10)		
FG	rechts	37	40	-49	-11		17.68 (60)	
FG	rechts	37	40	-49	-11			17.16 (50)
ITG	rechts	37	44	-61	-7	14.27 (321) *		

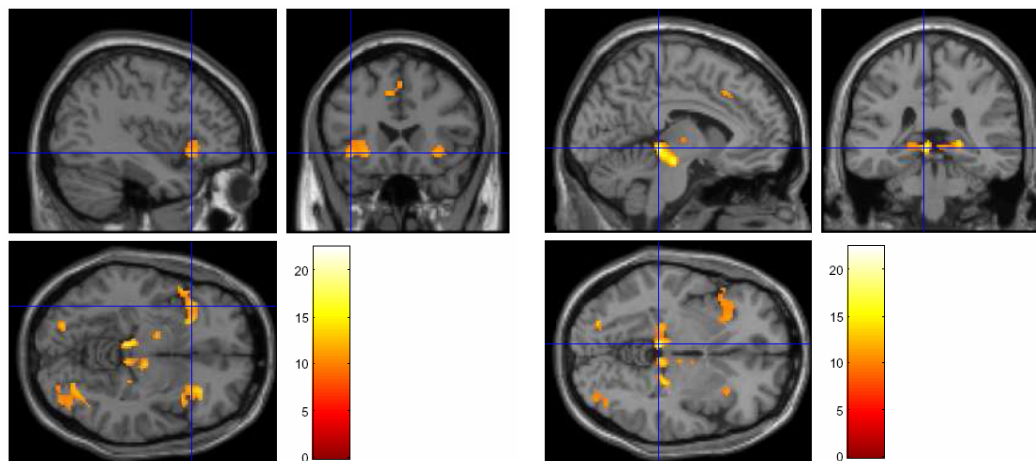
Region	Hemi- sphäre	Brodmann Areal	Talairach Koordinaten			T -Werte (Voxelebene (FWE-korrigiert): $p \leq 0.05$ ) (Clustergrößen in Anzahl der Voxel)		
						„First-Order“-Kontraste		
			x	y	z	„GE_berühmt“ > „KB_Stimuli“	„GE_nichtberühmt“ > „KB_Stimuli“	„GK_berühmt“ > „KB_Stimuli“
Okzipital								
IOG	rechts	18	28	-88	-10	11.08 (28)		
IOG	rechts	19	36	-70	-5		10.79 (13)	
IOG	links	18	-19	-92	-6			15.29 (207) *
MiOG	rechts	19	40	-83	4		12.88 (31)	
MiOG	rechts	19	36	-83	6			13.69 (82)
MiOG	rechts	19	42	-70	-10			10.51 (14)
LG	rechts	18	26	-88	-6		12.63 (37)	
LG	rechts	18	24	-88	-6			16.86 (50)
Cerebellum								
Vermis	rechts	-	6	-52	-23	12.32 (17)		
Thalamus								
Thalamus	rechts	-	8	-7	6	11.66 (68) *		

Anmerkungen: \* markieren Cluster mit mehr als einem lokalen Maximum, die Clustergrößen beziehen sich jeweils auf das gesamte Cluster. Abkürzungen: GE = „Gesichtererkennung“, GK = „Geschlechtsklassifikation“, KB = „Kontrollbedingung“, MeFG = medialer Gyrus frontalis, MiFG = Gyrus frontalis medius, IFG = Gyrus frontalis inferior, OfIG = Gyrus orbitofrontalis inferior, H = Hippocampus, PG = Gyrus parahippocampalis, FG = Gyrus fusiformis, ITG = Gyrus temporalis inferior, IOG = Gyrus occipitalis inferior, MiOG = Gyrus occipitalis medius, LG = Gyrus lingualis.

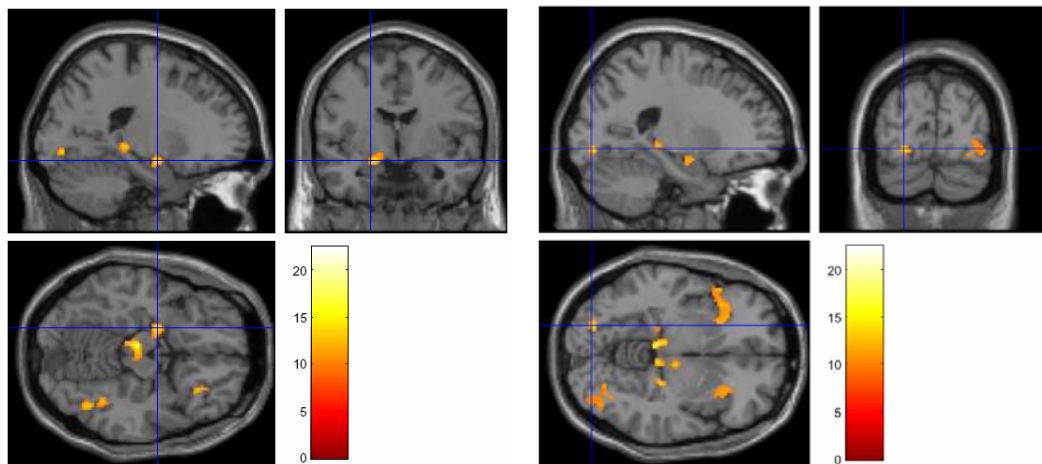
## b) „GE\_berühmt“ &gt; „KB\_Stimuli“

Der Vergleich des Trialabschnitts, während dessen in der Gesichtererkennung-Bedingung die Präsentation der Gesichter der berühmten Personen erfolgt, mit einem geeigneten Abschnitt der Kontrollbedingung ergab innerhalb der Gruppe der jungen, gesunden Probanden in folgenden Kortexarealen signifikante Aktivierungsunterschiede:

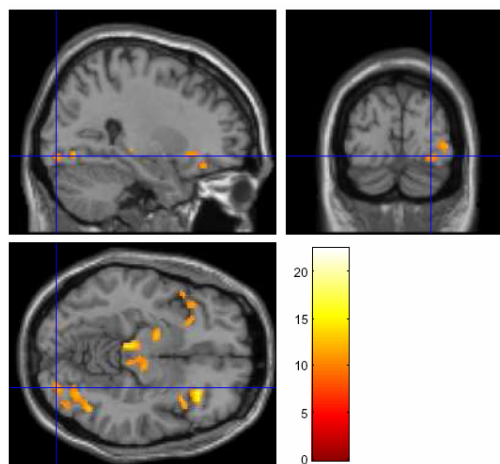
- linke BA 9 / 8 im medialen Gyrus frontalis
- bilateral Areale im Gyrus frontalis inferior in BA 47 (vgl. Abbildung 3.6)
- bilateral Areale im Bereich des medialen Temporallappens: ein Areal am Übergang des Hippocampus zum Gyrus parahippocampalis (linke BA 27), ein Areal im rechten Gyrus parahippocampalis (BA 29) (vgl. Abbildung 3.6) sowie ein Areal am Übergang zwischen Gyrus parahippocampalis und Amygdala (linke BA 28) (vgl. Abbildung 3.7)
- bilateral Areale im Bereich des Gyrus fusiformis (BA 32 / 37) (vgl. Abbildung 3.7)
- multiple posteriore Regionen mit Aktivierungsmaximum im rechten Gyrus temporalis inferior (BA 37)
- rechte BA 18 im Gyrus occipitalis inferior (vgl. Abbildung 3.8)
- rechtshemisphärische Areale (Vermis) des Cerebellums
- Thalamusregionen (bilateral)



**Abbildung 3.6:** Sagittale, koronale und axiale Ansicht der mit standardisierten anatomischen Bildern überlagerten funktionellen Daten („First-Order“-Kontraste) innerhalb der Gruppe der jungen, gesunden Probanden („within group“). Die Farben kodieren die T-Werte. Linke Kortexareale sind links in den Bildern abgebildet. *links:* BA 47 (bilateral); *rechts:* BA 27 / 29 (bilateral) (beide während „GE\_berühmt“ > „KB\_Stimuli“).



**Abbildung 3.7:** Allgemeine Informationen vgl. Abbildung 3.6. links: BA 28; rechts: BA 32 / 37 (bilateral) (beide während „GE\_berührt“ > „KB\_Stimuli“).

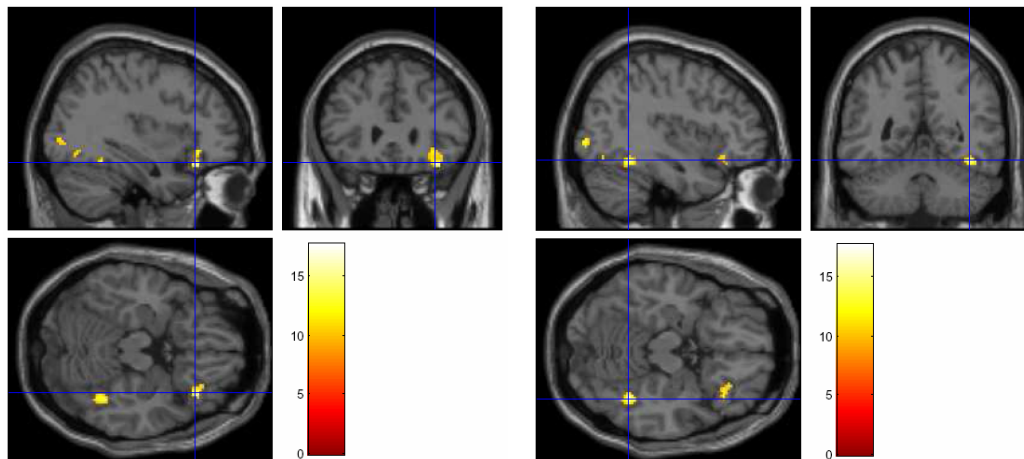


**Abbildung 3.8:** Allgemeine Informationen vgl. Abbildung 3.6. BA 18 (während „GE\_berührt“ > „KB\_Stimuli“).

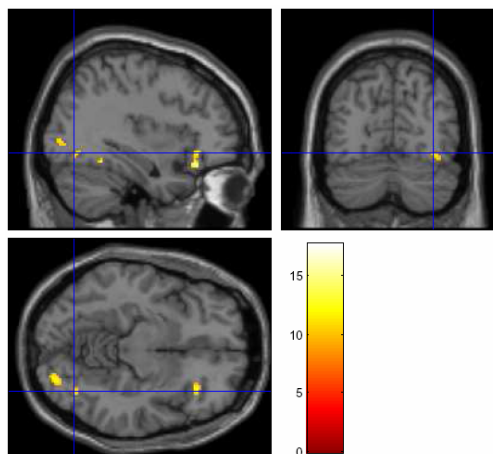
c) „GE\_nichtberührt“ > „KB\_Stimuli“

Während der Darbietung der Gesichter der unbekannten Personen in der Gesichter-erkennungs-Bedingung waren folgende Kortexareale signifikant stärker aktiviert als während der Kontrollbedingung:

- BA 8 im linken medialen Gyrus frontalis
- eine Region im Bereich des rechten Gyrus frontalis inferior (BA 47) (vgl. Abbildung 3.9)
- Gyrus fusiformis (rechte BA 37) (vgl. Abbildung 3.9)
- zwei rechtshemisphärische okzipitale Areale: Gyrus occipitalis inferior (vgl. Abbildung 3.10) und Gyrus occipitalis medius (beide BA 19)
- rechte BA 19 im Gyrus lingualis



**Abbildung 3.9:** Allgemeine Informationen vgl. Abbildung 3.6. *links:* BA 47; *rechts:* BA 37 (beide während „GE\_nichtberühmt“ > „KB\_Stimuli“).



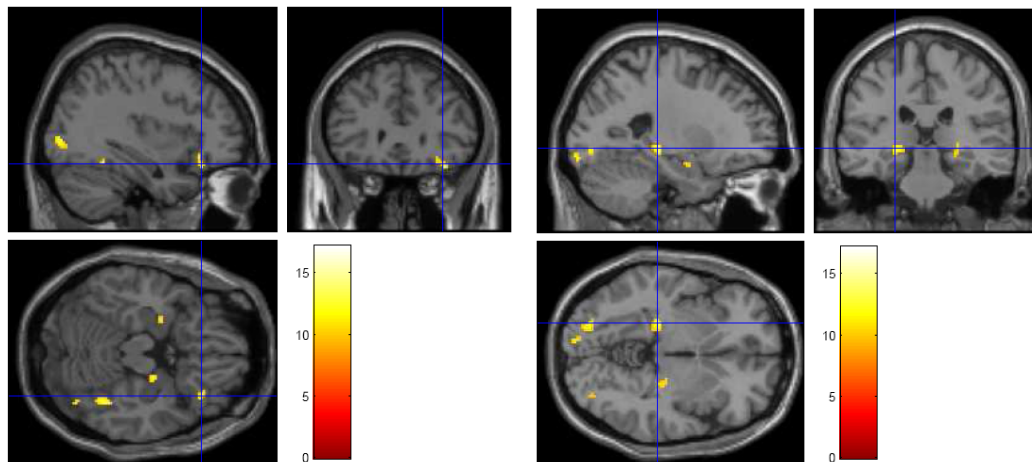
**Abbildung 3.10:** Allgemeine Informationen vgl. Abbildung 3.6. BA 19 (während „GE\_nichtberühmt“ > „KB\_Stimuli“).

d) „GK\_berühmt“ > „KB\_Stimuli“

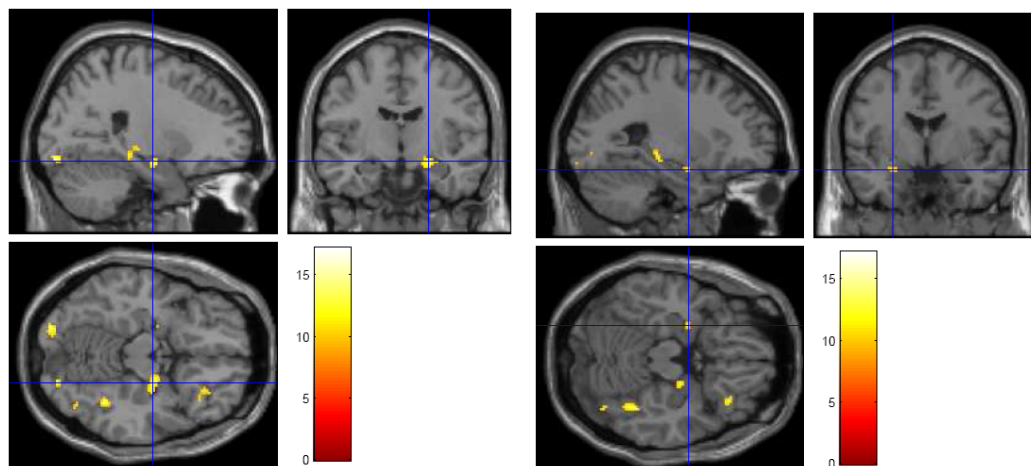
Beim Vergleich des zeitlichen Intervalls der Präsentation der berühmten Personen in der Geschlechtsklassifikations-Bedingung mit der Kontrollbedingung zeigten sich folgende Areale signifikant aktiviert:

- BA 46 im linken Gyrus frontalis medius
- eine Region im Bereich des rechten Gyrus orbitofrontalis inferior (BA 47 / 11) (vgl. Abbildung 3.11)
- multiple Regionen im medialen Temporallappen: ein Areal im Bereich des linken und zwei Areale im Bereich des rechten Hippocampus (alle BA 28) (vgl. Abbildung 3.11 und 3.12) sowie ein Areal am Übergang des Gyrus parahippocampalis zur Amygdala (linke BA 34) (vgl. Abbildung 3.12)

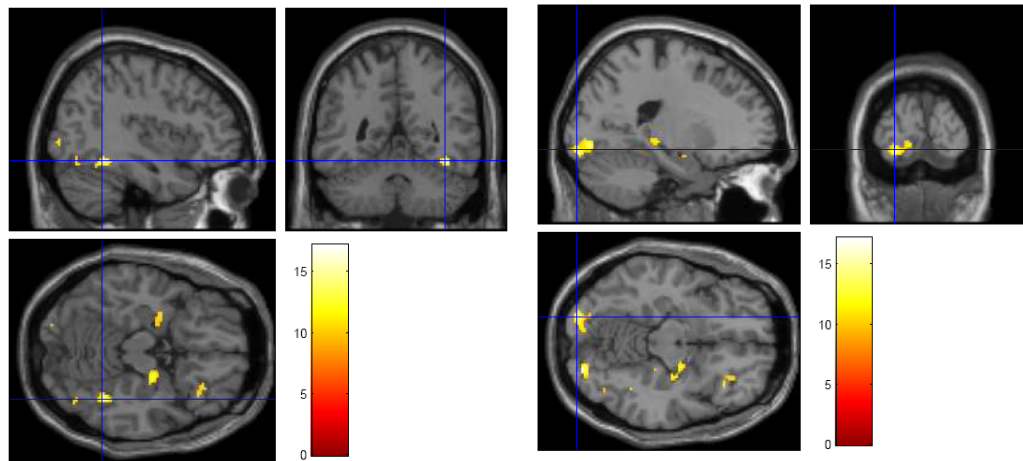
- rechter Gyrus fusiformis (BA 37) (vgl. Abbildung 3.13)
- linke BA 18 im Gyrus occipitalis inferior (vgl. Abbildung 3.13)
- zwei distinkte Regionen im Bereich des rechten Gyrus occipitalis medius (beide BA 19)
- rechte BA 18 im Gyrus lingualis



**Abbildung 3.11:** Allgemeine Informationen vgl. Abbildung 3.6. *links:* BA 47 / 11; *rechts:* BA 28 (bilateral) (beide während „GK\_berühmt“ > „KB\_Stimuli“).



**Abbildung 3.12:** Allgemeine Informationen vgl. Abbildung 3.6. *links:* BA 28; *rechts:* BA 34 (beide während „GK\_berühmt“ > „KB\_Stimuli“).



**Abbildung 3.13:** Allgemeine Informationen vgl. Abbildung 3.6. *links:* BA 37; *rechts:* BA 18 (beide während „GK\_berühmt“ > „KB\_Stimuli“).

### 3.3.1.2 „Second-Order“-Kontraste

Bei den „Second-Order“-Kontrasten wurden eine unkorrigierte Wahrscheinlichkeitsschwelle von  $p \leq 0.001$  und eine Voxelschwelle von  $k = 10$  Voxel gewählt, um auch subtilere Aktivierungsunterschiede abbilden zu können. Es sei darauf hingewiesen, dass die Ergebnisse dieser Kontraste letztendlich auf Clusterebene analysiert werden. Dies bedeutet, dass der Fokus in der vorliegenden Studie auf den korrigierten p-Werten der Cluster lag, wobei nur Cluster als statistisch signifikant aktiviert angesehen wurden, deren p-Wert  $\leq 0.05$  war.

#### a) Tabellarische Übersicht

Bei dem Kontrast „GK\_berühmt“ > „GE\_berühmt“ ergaben sich keine signifikanten Aktivierungen, so dass auf eine tabellarische Darstellung verzichtet wird.

In Tabelle 3.6 erfolgt die Darstellung der Ergebnisse der „Second-Order“-Kontraste. Es werden dieselben Parameter aufgeführt wie in Tabelle 3.5.

**Tabelle 3.6:** Überblick über Kortextareale, die innerhalb der Gruppe der jungen, gesunden Probanden bei den „Second-Order“-Kontrasten signifikant aktiviert sind

Region	Hemi- sphäre	Brodmann Areal	Talairach Koordinaten			T -Werte (Clusterebene (FWE-korrigiert): $p \leq 0.05$ ) (Clustergrößen in Anzahl der Voxel)		
						„Second-Order“-Kontraste		
			x	y	z	„GE_berühmt“ > „GE_nichtberühmt“	„GE_berühmt“ > „GK_berühmt“	„GK_berühmt“ > „GK_nichtberühmt“
Frontal								
SFG	links	6	-6	12	50	6.95 (295)		
MiFG	links	8	-22	33	39	7.18 (169)		
MiFG	rechts	6	53	6	38		7.83 (208) *	
MiFG	links	9 / 45	-42	15	29			5.85 (426) *
IFG	links	47 / 38	-36	25	-3	10.02 (2816) *		
IFG	links	9 / 6	-36	11	23	8.32 (1036) *		
Temporal								
FG	rechts	37	44	-62	-5		8.40 (958) *	
FG	links	37	-20	-45	-8		5.96 (153) *	
STG	rechts	22	46	-44	11	5.70 (186) *		
MTG	rechts	21 / 38	61	-1	-12	6.81 (341) *		
Okzipital								
MiOG	links	19 / 37 / 39	-32	-73	22	8.99 (3254) *		
MiOG	links	19	-51	-62	-5		6.81 (185) *	
LG	links	18 / 23	-12	-72	-1	7.78 (1717) *		
LG	links	19	-26	-74	-1			5.99 (160) *
Precuneus	rechts	19 / 39	32	-72	42	7.42 (472) *		
Precuneus	rechts	19	30	-66	38		8.34 (556) *	
Precuneus	links	31 / 23	-22	-75	24		6.18 (610) *	

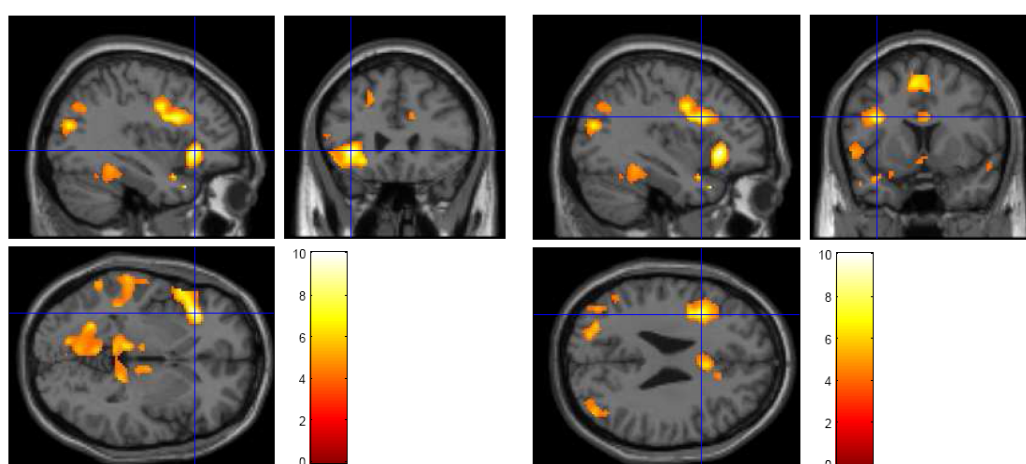
Region	Hemi- sphäre	Brodmann Areal	Talairach Koordinaten			T -Werte (Clusterebene (FWE-korrigiert): $p \leq 0.05$ ) (Clustergrößen in Anzahl der Voxel)		
						„Second-Order“-Kontraste		
			x	y	z	„GE_berühmt“ > „GE_nichtberühmt“	„GE_berühmt“ > „GK_berühmt“	„GK_berühmt“ > „GK_nichtberühmt“
Cerebellum								
Nodulus	rechts	-	2	-60	-27	6.44 (156) *		
Nodulus	rechts	-	2	-60	-29		5.61 (176) *	
Cingulärer Kortex								
ACC	rechts	24	1	30	21		8.52 (1633) *	
CG	rechts	24 / 32	12	23	26	7.64 (252) *		
CG	links	31	-10	-43	39	6.80 (131) *		

Anmerkungen: \* markieren Cluster mit mehr als einem lokalen Maximum, die Clustergrößen beziehen sich jeweils auf das gesamte Cluster. Abkürzungen: GE = „Gesichtererkennung“, GK = „Geschlechtsklassifikation“, SFG = Gyrus frontalis superior, MiFG = Gyrus frontalis medius, IFG = Gyrus frontalis inferior, FG = Gyrus fusiformis, STG = Gyrus temporalis superior, MTG = Gyrus temporalis medius, MiOG = Gyrus occipitalis medius, LG = Gyrus lingualis, ACC = anteriorer cingulärer Kortex, CG = Gyrus cinguli.

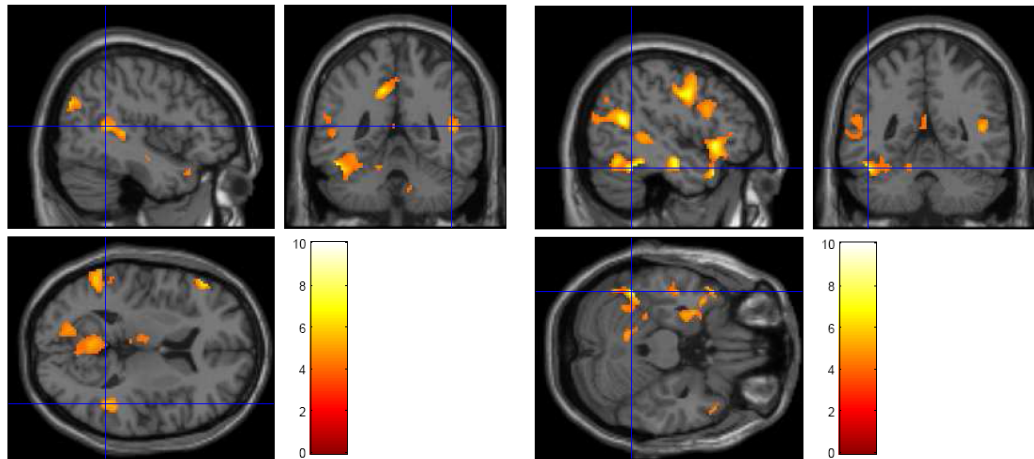
## b) „GE\_berühmt“ &gt; „GE\_nichtberühmt“

Bei der Gesichtererkennung-Bedingung zeigten folgende Kortexareale während der Präsentation der Gesichter berühmter Personen eine signifikant stärkere Aktivierung als während der Präsentation der Gesichter unbekannter Personen:

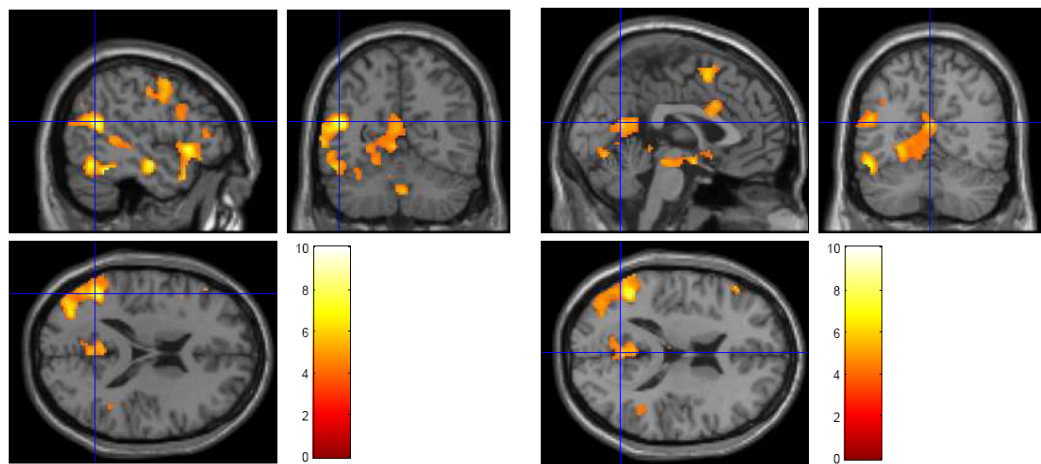
- linke BA 6 im Gyrus frontalis superior
- linke BA 8 im Gyrus frontalis medius
- zwei ausgedehnte linkshemisphärische Regionen im Bereich des Gyrus frontalis inferior: BA 47 / 38 sowie BA 9 / 6 (vgl. Abbildung 3.14)
- rechte BA 22 im Gyrus temporalis superior (vgl. Abbildung 3.15)
- eine Region im rechten Gyrus temporalis medius (BA 21 / 38)
- multiple linkshemisphärische posteriore Regionen mit Aktivierungsmaxima im Bereich des Gyrus occipitalis medius (BA 19), des linken Gyrus fusiformis (BA 37) (vgl. Abbildung 3.15) sowie des Gyrus temporalis superior (BA 39) (vgl. Abbildung 3.16)
- ein ausgedehntes Areal mit Aktivierungsmaxima im Bereich des linken Gyrus lingualis (BA 18) sowie des Precuneus (BA 23) (vgl. Abbildung 3.16)
- rechter Precuneus (BA 19 / 39) (vgl. Abbildung 3.17)
- rechtshemisphärische Areale (Nodulus) des Cerebellums
- bilaterale Areale im Bereich des Gyrus cinguli (rechte BA 24 / 32, linke BA 31) (vgl. Abbildung 3.17)



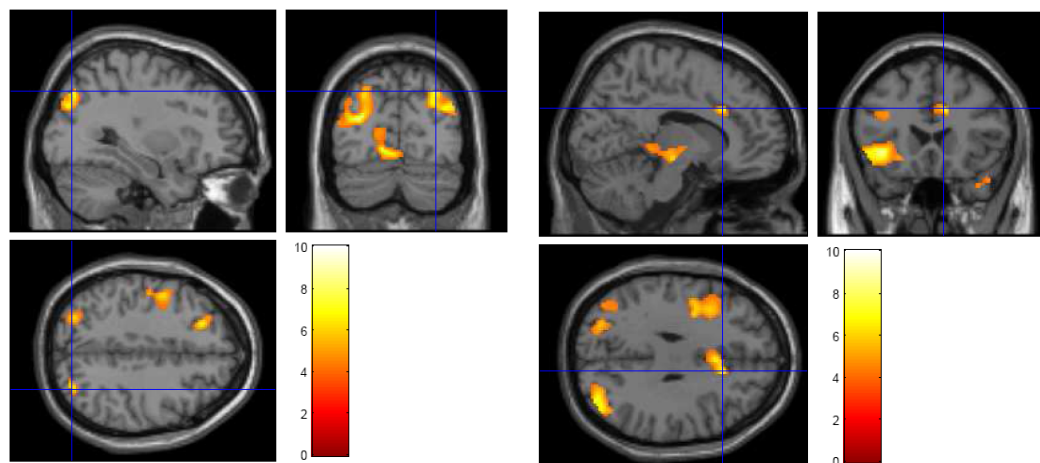
**Abbildung 3.14:** Sagittale, koronale und axiale Ansicht der mit standardisierten anatomischen Bildern überlagerten funktionellen Daten („Second-Order“-Kontraste) innerhalb der Gruppe der jungen, gesunden Probanden („within group“). Die Farben kodieren die T-Werte. Linke Kortexareale sind links in den Bildern abgebildet. *links:* BA 47 / 38; *rechts:* BA 9 / 6 (beide während „GE\_berühmt“ > „GE\_nichtberühmt“).



**Abbildung 3.15:** Allgemeine Informationen vgl. Abbildung 3.14. *links:* BA 22; *rechts:* BA 37 (beide während „GE\_berühmt“ > „GE\_nichtberühmt“).



**Abbildung 3.16:** Allgemeine Informationen vgl. Abbildung 3.14. *links:* BA 39; *rechts:* BA 23 (beide während „GE\_berühmt“ > „GE\_nichtberühmt“).

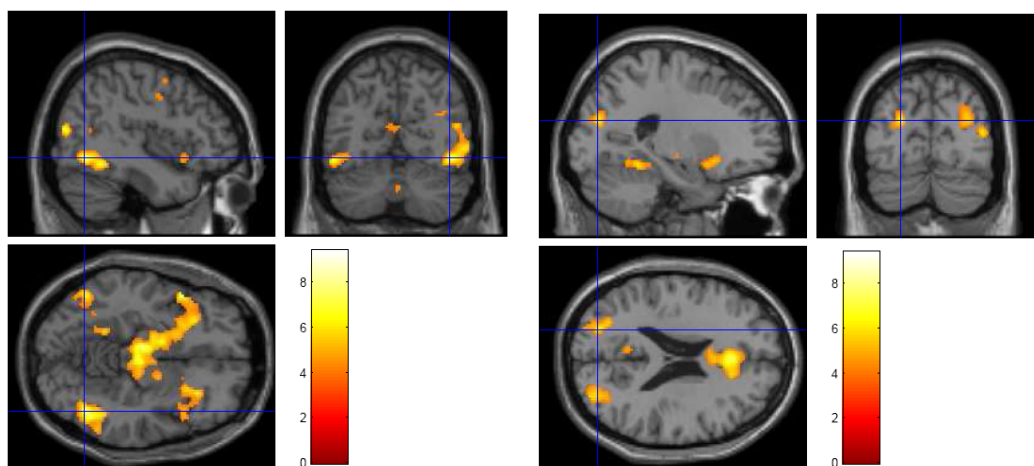


**Abbildung 3.17:** Allgemeine Informationen vgl. Abbildung 3.14. *links:* BA 19 / 39; *rechts:* BA 24 / 32 (beide während „GE\_berühmt“ > „GE\_nichtberühmt“).

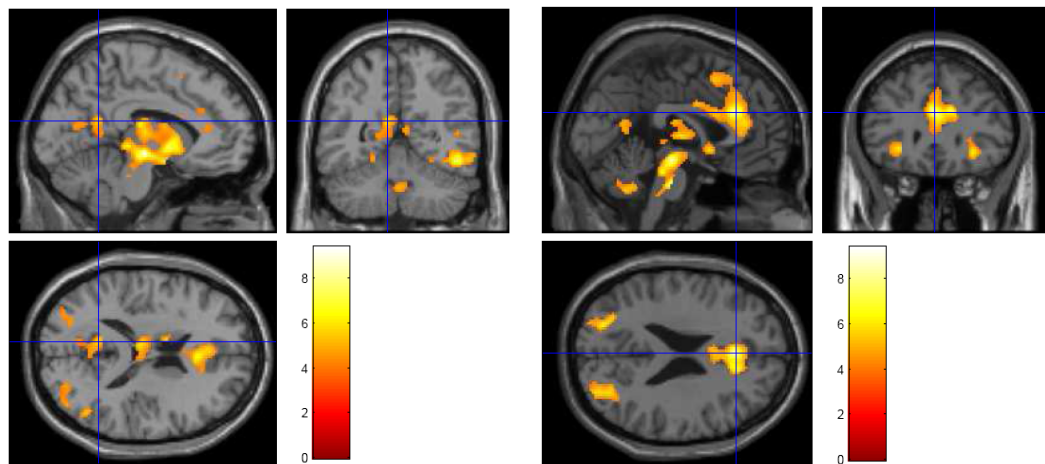
## c) „GE\_berühmt“ &gt; „GK\_berühmt“

Während des Trialabschnittes der Präsentation der Gesichter berühmter Personen waren in der Bedingung „Gesichtererkennung“ folgende Areale signifikant stärker aktiviert als während eines vergleichbaren Trialabschnittes der Geschlechtsklassifikations-Bedingung:

- rechte BA 6 im Gyrus frontalis medius
- bilateral Areale im Bereich des Gyrus fusiformis (BA 37) (vgl. Abbildung 3.18)
- linke BA 19 im Gyrus occipitalis medius
- ausgedehnte posteriore Areale mit bilateraler Aktivierung im Bereich des Precuneus (rechte BA 19, linke BA 31) (vgl. Abbildung 3.18) sowie im linken posterioren cingulären Kortex (BA 23) (vgl. Abbildung 3.19)
- rechtshemisphärische cerebelläre Areale (Nodulus)
- anteriore Areale mit einem Aktivierungsmaximum im rechten anterioren cingulären Kortex (BA 24) (vgl. Abbildung 3.19)



**Abbildung 3.18:** Allgemeine Informationen vgl. Abbildung 3.14. *links:* BA 37 (bilateral); *rechts:* BA 19 / 31 (bilateral) (beide während „GE\_berühmt“ > „GK\_berühmt“).

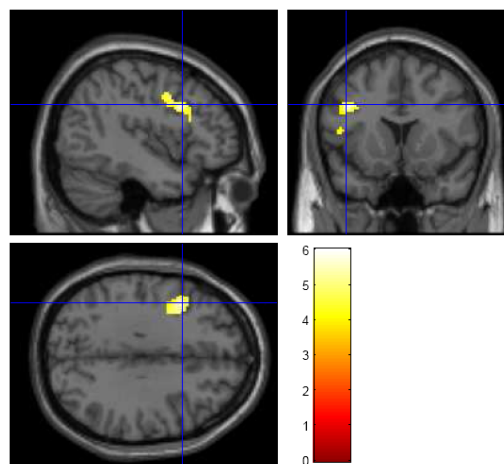


**Abbildung 3.19:** Allgemeine Informationen vgl. Abbildung 3.14. links: BA 23; rechts: BA 24 (beide während „GE\_berühmt“ > „GK\_berühmt“).

d) „GK\_berühmt“ > „GK\_nichtberühmt“

Der Vergleich der Präsentation der berühmten mit den unbekannten Personen innerhalb der Bedingung „Geschlechtsklassifikation“ ergab folgende signifikant aktivierte Kortextareale:

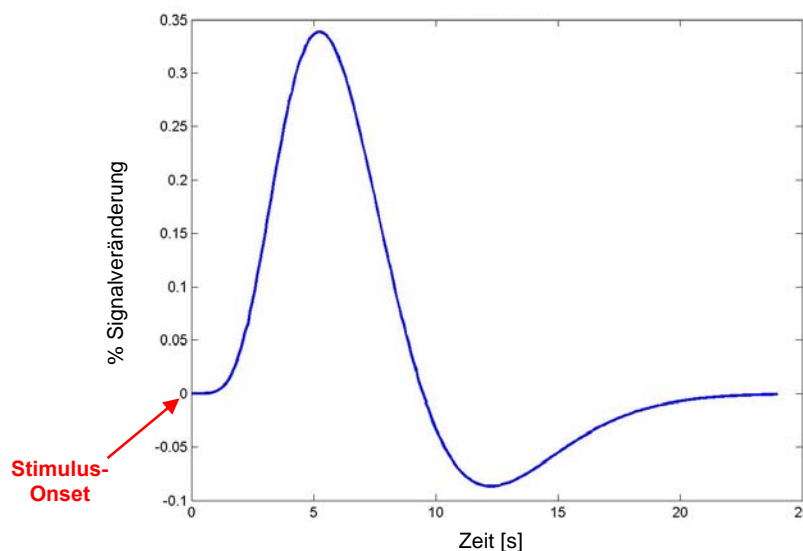
- eine Region im linken Gyrus frontalis medius (BA 9 / 45) (vgl. Abbildung 3.20)
- linke BA 19 im Gyrus lingualis



**Abbildung 3.20:** Allgemeine Informationen vgl. Abbildung 3.14. BA 9 / 45 (während „GK\_berühmt“ > „GK\_nichtberühmt“).

### 3.3.1.3 Zeitlicher Verlauf des BOLD-Signals

Wie bereits unter Punkt 2.2.4.1 beschrieben, zeigt das BOLD-Signal als Reaktion auf einen kurzen Stimulus einen charakteristischen zeitlichen Verlauf, der durch die HRF (*Haemodynamic Response Function*; Boynton et al., 1996) abgebildet werden kann (vgl. Abbildung 3.21).



**Abbildung 3.21:** Durch die HRF (*Haemodynamic Response Function*) repräsentierter zeitlicher Verlauf des BOLD-Signals als Reaktion auf einen kurzen Stimulus (nach Worsley (2006), Webseite: <http://www.math.mcgill.ca/keith/fmristat/>).

Die Amplitude des Signals steigt, wie aus Abbildung 3.21 ersichtlich ist, mit einer Latenz von über 2,5 Sekunden nach der Präsentation des Stimulus (sogenannter „Stimulus-Onset“) an, erreicht nach ca. 5-6 Sekunden ihr Maximum und kehrt nach einer charakteristischen Negativierung (sogenannter „post-stimulus undershoot“) nach ca. 25 Sekunden zum Ausgangsniveau zurück (Boynton et al., 1996).

Da eine relative Spezialisierung der kortikalen Regionen hinsichtlich spezifischer kognitiver Funktionen vorliegt, ist davon auszugehen, dass die Höhe der Amplitude der HRF in Abhängigkeit davon variiert, welche Kortexregion unter welchen kognitiven Anforderungen untersucht wird. Hierzu wurden mit Hilfe des AAL („Anatomical Automatic Labeling“)-Atlas strukturelle ROI's definiert. Die Auswahl dieser ROI's erfolgte hypothesengeleitet. Als ROI's wurden Areale des medialen Temporallappens (Gyrus parahippocampalis, Hippocampus), der posteriore cinguläre Kortex sowie der Gyrus fusiformis verwendet. Ein wichtiger Fokus der vorliegenden Studie liegt auf dem medialen Temporallappen, da dieser nicht nur an episodischen, sondern auch an semantischen

Gedächtnisprozessen wie z.B. dem Erkennen der Gesichter berühmter Personen beteiligt ist (Bernard et al., 2004; Douville et al., 2005; Elfgren et al., 2006) und es zudem zahlreiche Belege dafür gibt, dass in den Regionen des medialen Temporallappens sowie im posterioren cingulären Kortex pathologische Veränderungen bereits in prodromalen Erkrankungsstadien einer Alzheimer-Demenz, wie sie durch das hypothetische Konstrukt der aMCI abgebildet werden, auftreten (Braak & Braak, 1991; Buckner et al., 2005; Chetelat et al., 2005; Dickerson & Sperling, 2008; Hämäläinen et al., 2007; Karas et al., 2004; Wierenga & Bondi, 2007). Der Gyrus fusiformis wurde ausgewählt, da dieser wesentlich an der Verarbeitung menschlicher Gesichter beteiligt ist (z.B. Fairhall & Ishai, 2007; Gobbini & Haxby, 2007; Grill-Spector, Knouf & Kanwisher, 2004; Kanwisher, McDermott & Chun, 1997; Kanwisher & Yovel, 2006).

Als Stimulus-Onsets wurden die Anfänge der unter Punkt 2.4.2.2 a) spezifizierten Trialabschnitte „GE\_berühmt“, „GE\_nichtberühmt“, „GK\_berühmt“, „GK\_nichtberühmt“ sowie „KB\_Stimuli“ verwendet. Es folgt die Darstellung der mit diesen Trialabschnitten assoziierten HRF's in den bereits erwähnten ROI's.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden die „within group“-Analysen des zeitlichen Verlaufs der HRF exemplarisch nur an der Gruppe der jungen, gesunden Probanden durchgeführt. Die Gründe hierfür wurden bereits unter Punkt 3.3 erläutert. Auf Unterschiede zwischen den Gruppen wird unter Punkt 3.3.2.4 ausführlich eingegangen.

#### a) Gyrus parahippocampalis

Wie aus Abbildung 3.22 hervorgeht, nimmt die Amplitude der HRF und somit die Stärke der Aktivierung im Gyrus parahippocampalis mit geringer werdenden Anforderungen an Aufmerksamkeits- und vor allem Gedächtnisprozesse kontinuierlich ab. So zeigt der Gyrus parahippocampalis bei der Präsentation der Gesichter berühmter Personen im Rahmen der Gesichtererkennung-Bedingung eine deutlich höhere Signalveränderung als bei einem vergleichbaren Trialabschnitt der Geschlechtsklassifikations-Bedingung, bei dem die Probanden lediglich Vertrauensurteile abgeben sollten. Im Vergleich dazu, ist die Signalveränderung bei der Kontrollbedingung am niedrigsten ausgeprägt. Weiterhin ist der Gyrus parahippocampalis in der Gesichtererkennung-Aufgabe bei der Präsentation der berühmten Personen deutlich stärker aktiviert als bei der Präsentation der unbekannten Personen. Dies trifft auf die Geschlechtsklassifikations-Bedingung nur bedingt zu, da sich hier die Amplituden der beiden HRF's nur in geringem Ausmaß unterscheiden. Das Muster der mit unterschiedlichen Trialabschnitten assoziierten HRF's ist beim linken und rechten

Gyrus parahippocampalis ähnlich, so dass von keiner funktionellen Lateralisierung auszugehen ist.

b) Hippocampus

Bezogen auf den Hippocampus ist ein ähnliches Muster der Signalveränderung beobachtbar wie beim Gyrus parahippocampalis (vgl. Abbildung 3.23). Auch hier ist die Höhe der Amplitude der HRF abhängig von den Anforderungen an Aufmerksamkeits- und Gedächtnisfunktionen. Der einzige Unterschied zu dem unter Punkt 3.3.1.3 a) beschriebenen Aktivierungsmuster besteht darin, dass der Hippocampus bei der Bedingung „Geschlechtsklassifikation“ deutlich stärker auf die Präsentation der berühmten Personen reagiert als auf die Präsentation der unbekannten Personen. Auch beim Hippocampus waren keine Lateralisierungseffekte festzustellen.

c) Posteriorer cingulärer Kortex

Im Bereich des posterioren cingulären Kortex ähnelt das Ausmaß der mit den bereits genannten Trialabschnitten verbundenen Aktivierung dem Muster, das für den Gyrus parahippocampalis und den Hippocampus beschrieben wurde. Allerdings ist innerhalb der Gesichtererkennung-Bedingung und auch innerhalb der Geschlechtsklassifikations-Bedingung der Unterschied zwischen der HRF als Reaktion auf die Präsentation der berühmten Gesichter und der HRF als Reaktion auf die Präsentation der unbekannten Gesichter beim posterioren cingulären Kortex deutlich stärker ausgeprägt als beim Gyrus parahippocampalis und beim Hippocampus (vgl. Abbildung 3.24).

In dieser Kortexregion ist das Muster der Aktivierung in links- und rechtshemisphärischen Arealen ähnlich, allerdings ist die Amplitude der Signalveränderung im linken posterioren cingulären Kortex mehr als drei Mal so hoch wie im Rechten.

d) Gyrus fusiformis

Im Gegensatz zu den bereits genannten Kortexarealen stellt sich im Gyrus fusiformis ein anderes Muster der Signalveränderung dar. Wie aus Abbildung 3.25 ersichtlich ist, reagiert der Gyrus fusiformis auf die Präsentation menschlicher Gesichter unabhängig von deren Berühmtheit sowie den Anforderungen der jeweiligen Versuchsbedingung mit einer ähnlich hohen Amplitude der Signalveränderung. Allerdings war die Amplitude der HRF bei der Präsentation menschlicher Gesichter in der Gesichtererkennungs- sowie der Geschlechtsklassifikationsbedingung deutlich höher ausgeprägt als während des

Trialabschnittes der Kontrollbedingung, während dessen als Stimulus lediglich unkenntlich gemachte Gesichter („scrambled faces“) gezeigt wurden, auf denen sich ein kleiner weißer Punkt befand. Im Bereich des Gyrus fusiformis zeigten sich keine Lateralisierungseffekte.

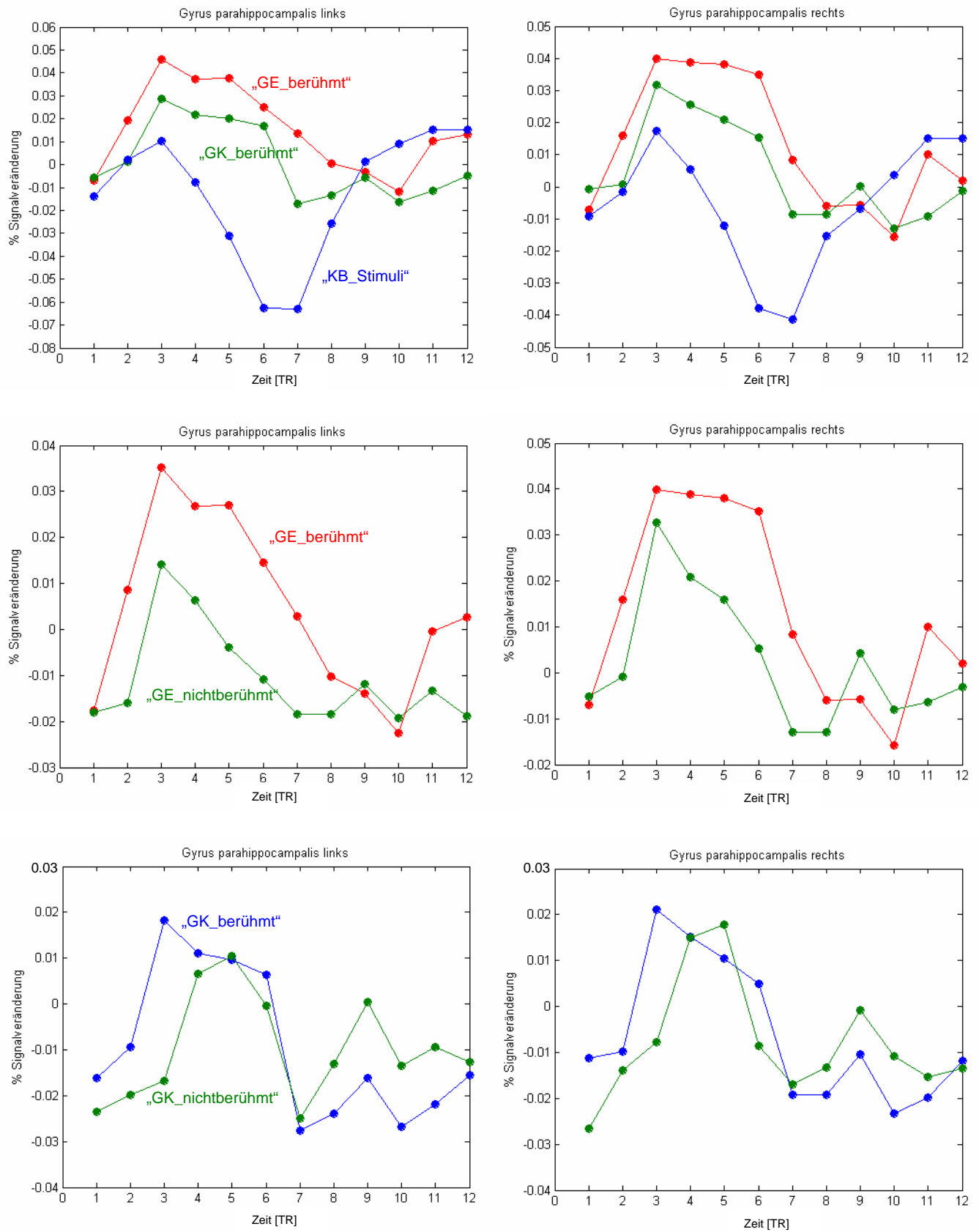
e) Zusammenfassung

Zusammenfassend lassen sich die zuvor beschriebenen Ergebnisse folgendermaßen darstellen: die Aktivierung in Arealen des medialen Temporallappens (Gyrus parahippocampalis, Hippocampus) hängt stark von den jeweiligen Anforderungen der experimentellen Bedingung an Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsprozesse ab. So ist die Amplitude der HRF in der Gesichtererkennungs-Bedingung, in der der explizite Abruf der Namen der berühmten Personen gefordert wird, deutlich höher als in der Geschlechtsklassifikations-Bedingung, in der die Probanden lediglich Vertraurheitsurteile abgeben müssen, sowie in der Kontrollbedingung, die keine Anforderungen an Gedächtnisprozesse stellt. Während der Hippocampus sowohl bei der Gesichtererkennungs-Bedingung als auch bei der Geschlechtsklassifikations-Bedingung während der Präsentation der berühmten Gesichter eine deutlich höhere Amplitude der HRF zeigt als während der Präsentation der unbekannten Gesichter, ist dieses Muster beim Gyrus parahippocampalis ausschließlich während der Gesichtererkennungsaufgabe beobachtbar.

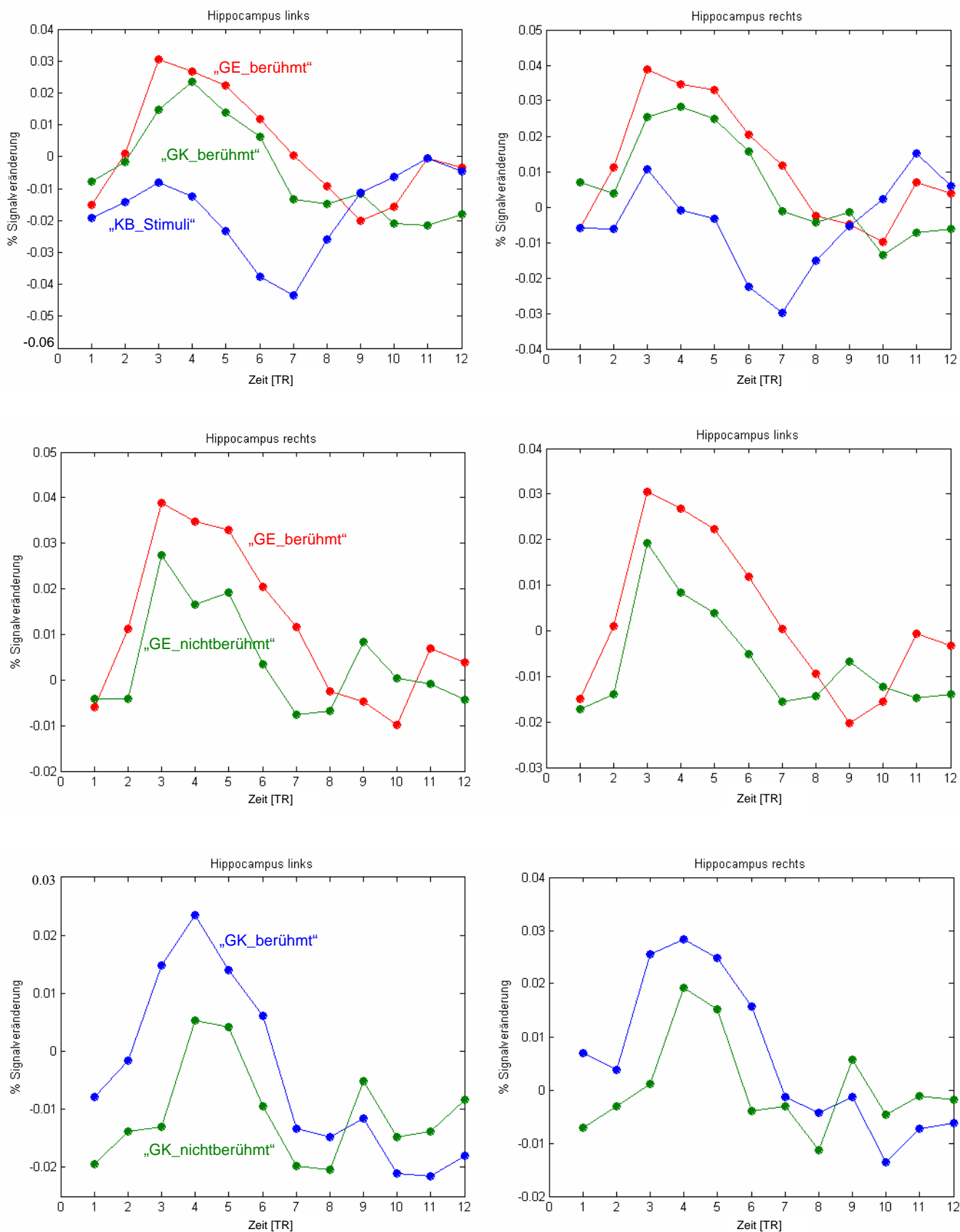
Die Aktivierung im Bereich des posterioren cingulären Kortex wird durch die Aufgabenschwierigkeit und die damit verbundenen motivationalen Aspekte beeinflusst. Es zeigt sich hinsichtlich der Ausprägung der Signalveränderung als Reaktion auf die bereits genannten Trialabschnitte ein vergleichbares Muster wie im Hippocampus. Allerdings ist die Amplitude der HRF als Reaktion auf die Präsentation der unbekannten Gesichter sowohl in der Gesichtererkennungs- als auch in der Geschlechtsklassifikations-Bedingung deutlich niedriger als beim Hippocampus.

Im Gegensatz zu den Regionen des medialen Temporallappens reagiert der Gyrus fusiformis auf perzeptuelle Aspekte, wobei das Ausmaß der Signalveränderung unabhängig von den Gedächtnisanforderungen der jeweiligen Versuchsbedingung ist. Erwähnenswert ist zudem, dass die Amplitude der HRF bei der Präsentation realer menschlicher Gesichter im Gyrus fusiformis deutlich höher ist als bei der Präsentation von sogenannten „scrambled faces“, bei denen „high-level“ Merkmale wie beispielsweise die Form der Gesichter unkenntlich gemacht werden, wohingegen „low-level“ Merkmale (z.B. Helligkeit, Kontrast, Farbverteilung, räumliche Frequenzverteilung) erhalten bleiben.

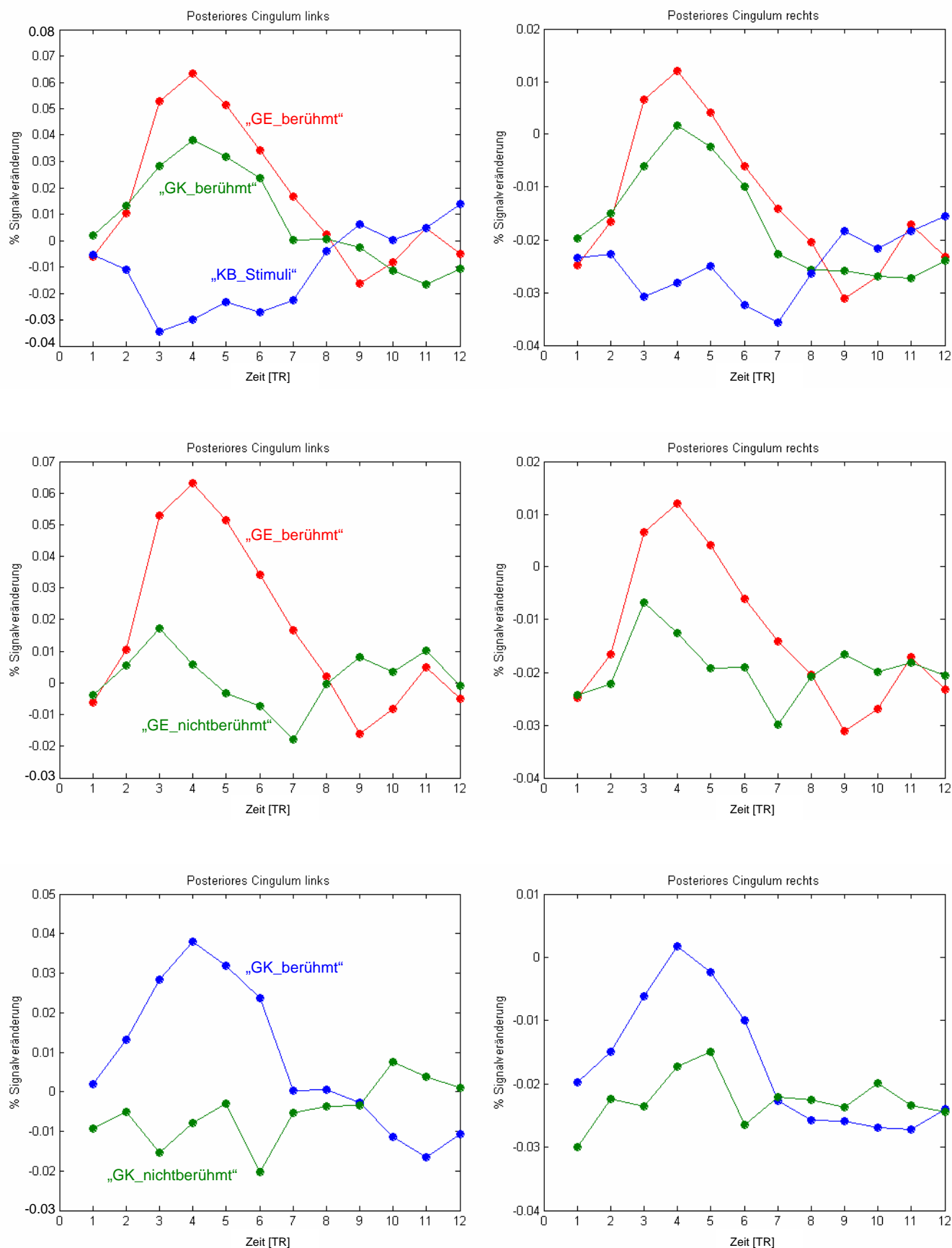
Bedeutsame Lateralisierungseffekte zeigten sich in keiner der zuvor genannten Hirnregionen mit Ausnahme des posterioren cingulären Kortex, bei dem die Amplituden der HRF's in linkshemisphärischen Regionen deutlich höher waren als in rechtshemisphärischen.



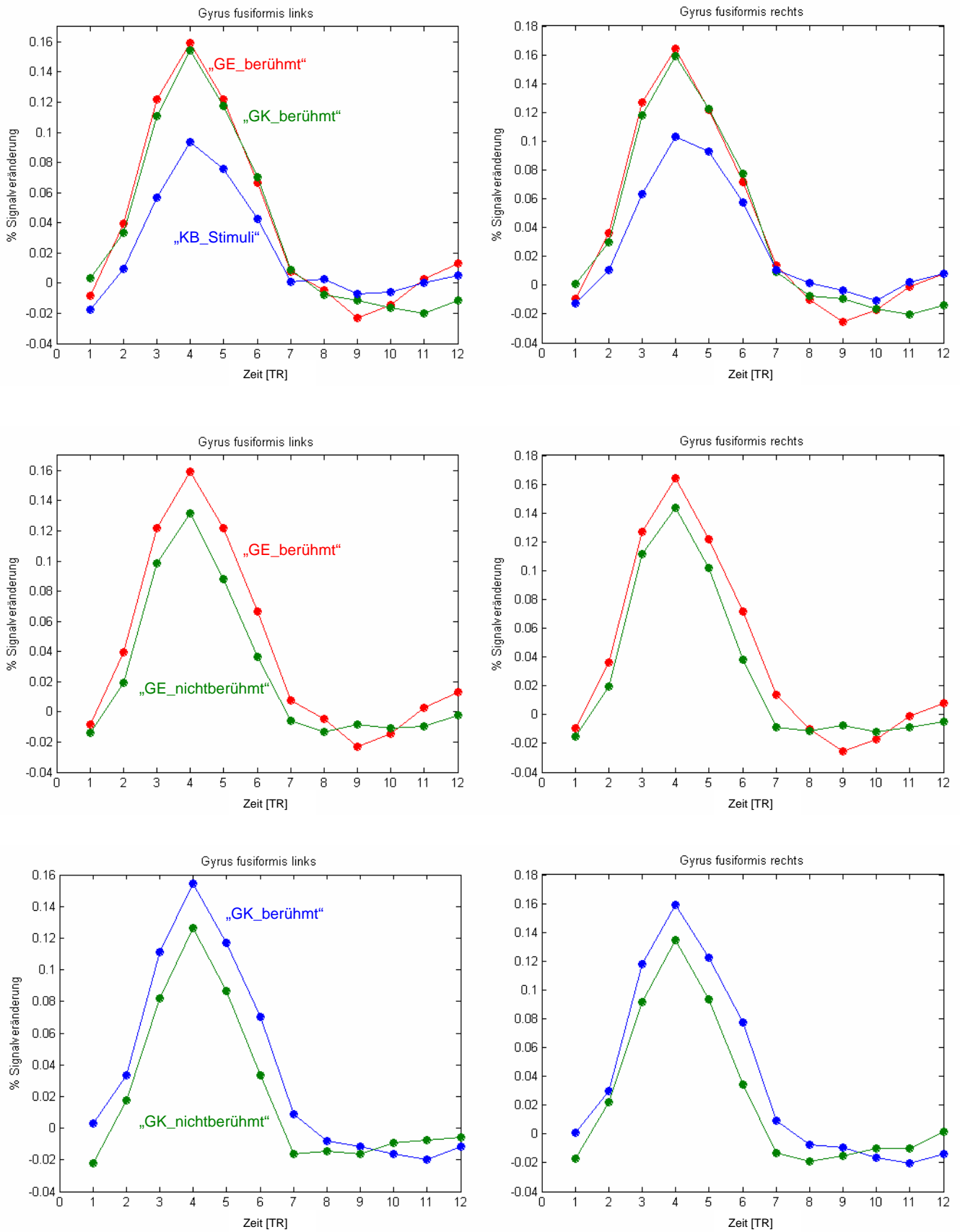
**Abbildung 3.22:** Zeitlicher Verlauf der HRF's während unterschiedlicher Trialabschnitte im linken und rechten Gyrus parahippocampalis in der Gruppe der jungen, gesunden Probanden. Im Bereich der x-Achse ist die Zeit in TR mit TR = 2 s aufgetragen.



**Abbildung 3.23:** Zeitlicher Verlauf der HRF's während unterschiedlicher Trialabschnitte im linken und rechten Hippocampus in der Gruppe der jungen, gesunden Probanden. Im Bereich der x-Achse ist die Zeit in TR mit TR = 2 s aufgetragen.



**Abbildung 3.24:** Zeitlicher Verlauf der HRF's während unterschiedlicher Trialabschnitte im linken und rechten posterioren cingulären Kortex in der Gruppe der jungen, gesunden Probanden. Im Bereich der x-Achse ist die Zeit in TR mit TR = 2 s aufgetragen.



**Abbildung 3.25:** Zeitlicher Verlauf der HRF's während unterschiedlicher Trialabschnitte im linken und rechten Gyrus fusiformis in der Gruppe der jungen, gesunden Probanden. Im Bereich der x-Achse ist die Zeit in TR mit TR = 2 s aufgetragen.

### 3.3.2 „Between groups“-Analysen

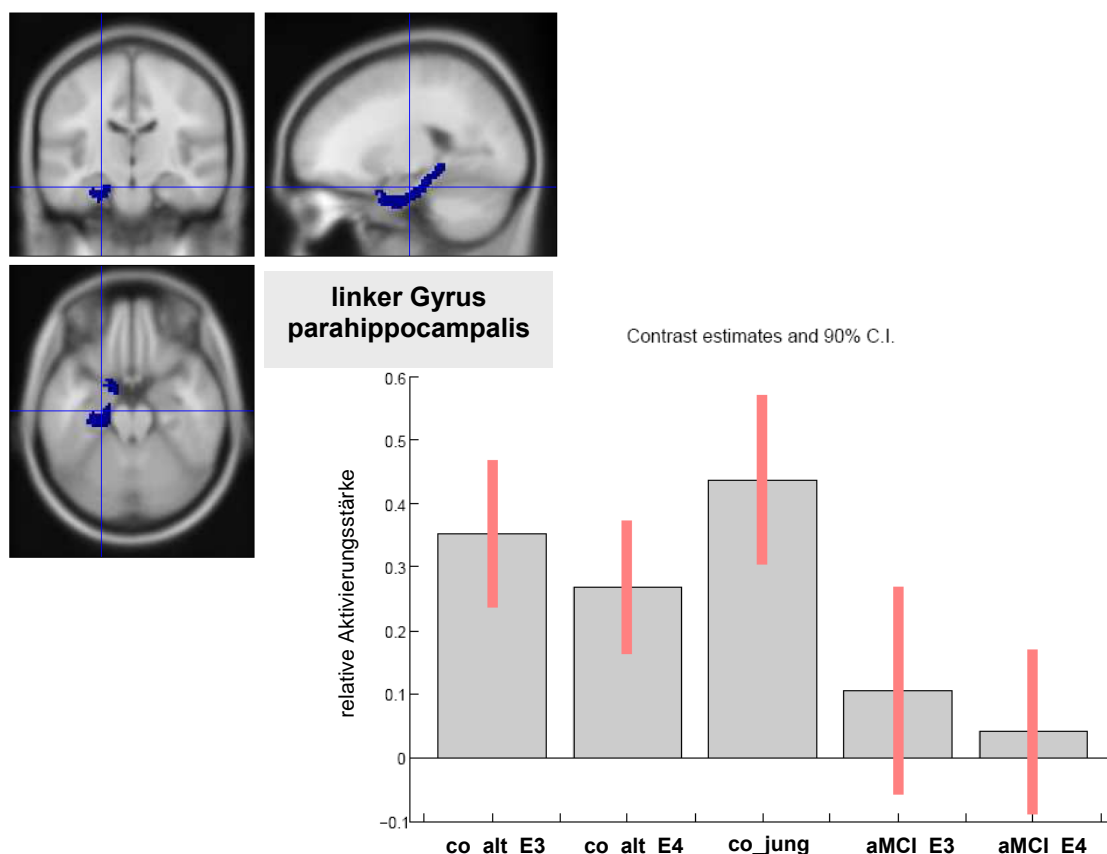
Angemerkt sei, dass in Anlehnung an die Analyse der neuropsychologischen Daten und der Verhaltensdaten während bzw. unmittelbar im Anschluss an das fMRT-Experiment – bei den Gruppen der älteren, gesunden Probanden und der aMCI-Patienten die Analyse der funktionellen Daten sowohl ohne als auch mit Berücksichtigung des Genotyps durchgeführt wurde. Dies bedeutet, dass sowohl die Großgruppen „ältere, gesunde Probanden“ („co\_alt“) und „aMCI-Patienten“ („aMCI“) betrachtet wurden als auch zwischen den Subgruppen mit und ohne dem Genotyp ApoE epsilon4 innerhalb dieser Großgruppen differenziert wurde. Die Gruppe der jungen, gesunden Probanden („co\_jung“) wurde lediglich mit der Gruppe der älteren, gesunden Probanden verglichen und nicht mit der Gruppe der aMCI-Patienten. Da bei den jungen, gesunden Probanden keine Differenzierung hinsichtlich des Genotyps erfolgte, fand nur ein Vergleich mit der Großgruppe „ältere, gesunde Probanden“ ohne Berücksichtigung des Genotyps statt. Auf die Gründe für dieses Vorgehen wurde bereits unter Punkt 3.1.1 ausführlich eingegangen.

#### 3.3.2.1 Ergebnisse der strukturellen ROI-Analysen mit MarsBaR

Es bestand die Vermutung, dass sich die experimentellen Gruppen in Abhängigkeit vom Alter sowie dem kognitiven und genetischen Status hinsichtlich des Ausmaßes und der Stärke der kortikalen Aktivierung unterscheiden. Um diese möglicherweise vorhandenen Unterschiede zwischen den experimentellen Gruppen abbilden zu können, wurde zu Beginn der „between groups“-Analysen der Fokus auf umschriebene ROI's gelegt, die basierend auf dem AAL („Anatomical Automatic Labeling“)-Atlas strukturell definiert wurden. Die Auswahl der ROI's erfolgte hypothesengeleitet. Es wurden folgende ROI's ausgewählt: Gyrus parahippocampalis, Hippocampus sowie posteriorer cingulärer Kortex. Auf die Gründe für die Auswahl dieser ROI's wurde bereits unter Punkt 3.3.1.3 eingegangen. Unterschiede in den genannten ROI's zwischen den experimentellen Gruppen hinsichtlich der relativen Aktivierungsstärke bei dem Kontrast „GE\_berühmt“ > „KB\_Stimuli“ werden im Folgenden in Form von Balkendiagrammen dargestellt. Dieser „First-Order“-Kontrast wurde verwendet, da aufgrund der im Vergleich zu „Second-Order“-Kontrasten höheren Teststärke die Wahrscheinlichkeit größer ist, dass auch subtilere Gruppenunterschiede signifikant werden.

Im Rahmen einer statistische Analyse, bei der Unterschiede hinsichtlich der relativen Aktivierungsstärke zwischen den experimentellen Gruppen mittels T-Tests für unabhängige Stichproben in den bereits erwähnten ROI's untersucht wurden und bei der eine klassische  $\alpha$ -Fehler-Korrektur nach Bonferoni (Bortz, 2005) erfolgte, war ausschließlich der

Aktivierungsunterschied zwischen der Großgruppe der gesunden, älteren Kontrollprobanden und der aMCI-Patienten im linken Gyrus parahippocampalis (Clusterschwerpunkt:  $x = -21$ ,  $y = -17$ ,  $z = -18$ ; Clustergröße =  $7824 \text{ mm}^3$ ) statistisch signifikant ( $T = 2.89$ ,  $p = 0.010$ ). Die übrigen Gruppenvergleiche, bei denen die Einflüsse der Variablen „Alter“ sowie „genetischer Status“ untersucht wurden, erbrachten hingegen keine signifikanten Ergebnisse. Der genannte statistische signifikante Aktivierungsunterschied war nur im linken Gyrus parahippocampalis, jedoch nicht in den übrigen ROI's beobachtbar.



**Abbildung 3.26:** links oben: linker Gyrus parahippocampalis (strukturell definiert; Clusterschwerpunkt:  $x = -21$ ,  $y = -17$ ,  $z = -18$ ; Clustergröße =  $7824 \text{ mm}^3$ ); rechts unten: relative Stärke der Aktivierung im linken Gyrus parahippocampalis im Rahmen des Kontrasts „GE\_berühmt“ > „KB\_Stimuli“ bei den fünf experimentellen Gruppen (Abkürzungen: co\_jung = junge, gesunde Probanden; co\_alt\_E3 = ältere, gesunde Probanden mit Genotyp ApoE epsilon3; co\_alt\_E4 = ältere, gesunde Probanden mit Genotyp ApoE epsilon4; aMCI\_E3 = aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon3; aMCI\_E4 = aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon4).

Wie aus Abbildung 3.26 hervorgeht, gibt es – neben dem schon erwähnten statistisch signifikanten Einfluss des kognitiven Status – einen, wenn auch nicht statistisch bedeutsamen, Einfluss des Alters sowie des genetischen Status. So zeigt die Gruppe der jungen, gesunden Probanden eine tendenziell höhere Aktivierung im linken Gyrus parahippocampalis als die beiden Gruppen der älteren, gesunden Probanden. Der Einfluss des genetischen Status äußert

sich dahingehend, dass Träger des ApoE epsilon4-Gens sowohl innerhalb der Gruppe der gesunden, älteren Kontrollpersonen als auch innerhalb der Gruppe der aMCI-Patienten eine tendenziell niedrigere Aktivierung aufweisen als Personen ohne den genetischen Risikofaktor ApoE epsilon4.

### 3.3.2.2 „First-Order“-Kontraste

Da zu vermuten ist, dass die Muster der zerebralen Aktivierung bei den experimentellen Gruppen ähnlich sind und es sich bei Aktivierungsunterschieden deshalb um subtilere Unterschiede handelt, wurden sowohl für die „First-Order“- als auch für die „Second-Order“-Kontraste eine unkorrigierte Wahrscheinlichkeitsschwelle von  $T = 2$  und eine Voxelschwelle von  $k = 10$  Voxel festgesetzt. Allerdings erfolgt auch hier letztendlich eine Analyse der funktionellen Daten auf Clusterebene. Dies bedeutet, dass ausschließlich Cluster als statistisch signifikant aktiviert betrachtet wurden, deren korrigierter p-Wert  $\leq 0.05$  war.

#### a) Tabellarische Übersicht

Bei dem Kontrast „GE\_nichtberührt“  $>$  „KB\_Stimuli“ ergaben sich keine signifikanten Aktivierungsunterschiede zwischen den experimentellen Gruppen, so dass auf eine tabellarische Darstellung verzichtet wird.

Tabelle 3.7 liefert einen Überblick über die Ergebnisse der „First-Order“-Kontraste. Auch hier werden die lokalen Maxima der signifikant aktivierten Cluster dargestellt und ihre Lokalisation im Gehirn hinsichtlich Hemisphäre, Kortexregion und damit verbundenem Brodmann Areal sowie den zugehörigen Talairach-Koordinaten. Zusätzlich werden die T-Werte der lokalen Maxima angegeben und – in Klammern – die Clustergrößen anhand der Anzahl der aktivierten Voxel. Die Sternchen (\*) zeigen an, wenn es in den jeweiligen Clustern mehrere voneinander verschiedene lokale Maxima gibt, wobei immer nur das Maximum dargestellt wird, dessen p-Wert am geringsten ist.

Bei beiden in Tabelle 3.7 enthaltenen Kontrasten sind nur die Vergleiche zwischen den experimentellen Gruppen aufgeführt, bei denen sich signifikante Unterschiede zeigten.

**Tabelle 3.7:** Überblick über Kortexareale, die bei den Vergleichen zwischen den experimentellen Gruppen im Rahmen der „First-Order“-Kontraste signifikant aktiviert sind.

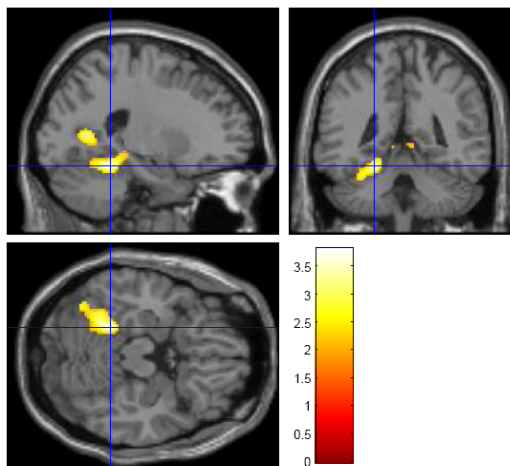
Region	Hemi- sphäre	Brodmann Areal	Talairach Koordinaten			T -Werte (Clusterebene (FWE-korrigiert): $p \leq 0.05$ ) (Clustergrößen in Anzahl der Voxel)			
						„First-Order“-Kontraste			
			x	y	z	„GE_berühmt“ > „KB_Stimuli“			„GK_berühmt“ > „KB_Stimuli“
						co_jung > co_alt	co_alt > co_jung	co_alt > aMCI	co_jung > co_alt
Temporal									
FG / PG	links	36	-22	-32	-15			3.93 (2135) *	
FG	links	36 / 37 / 30	-22	-43	-13	3.81 (1995) *			
Cerebellum									
Declive	links	30 / 18	-32	-55	-16				3.66 (1791) *
Cingulärer Kortex									
CG	links	31	-4	-22	38			3.68 (2538) *	
PCC	-	31	0	-39	31		5.17 (4356) *		

Anmerkungen: \* markieren Cluster mit mehr als einem lokalen Maximum, die Clustergrößen beziehen sich jeweils auf das gesamte Cluster. Abkürzungen: GE = „Gesichtererkennung“, GK = „Geschlechtsklassifikation“, KB = „Kontrollbedingung“, co\_jung = junge, gesunde Probanden, co\_alt = ältere, gesunde Probanden (ohne Berücksichtigung des Genotyps), aMCI = aMCI-Patienten (ohne Berücksichtigung des Genotyps), FG = Gyrus fusiformis, PG = Gyrus parahippocampalis, CG = Gyrus cinguli, PCC = posteriorer cingulärer Kortex.

## b) „GE\_berühmt“ &gt; „KB\_Stimuli“

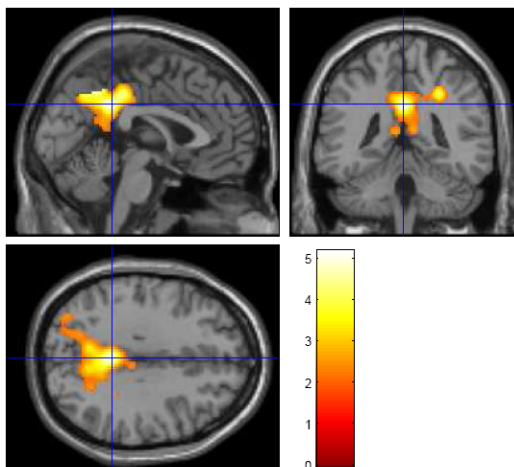
Beim Vergleich des Trialabschnitts, während dessen in der Gesichtererkennung-Bedingung die Präsentation der Gesichter der berühmten Personen erfolgt, mit einem geeigneten Abschnitt der Kontrollbedingung war ein signifikanter Effekt der Variablen „Alter“ sowie „kognitiver Status“, jedoch nicht des ApoE-Genotyps beobachtbar.

So war bei der Gruppe der jungen, gesunden Probanden ein Areal mit Aktivierungsmaximum im linken Gyrus fusiformis (BA 36 / 37 / 30) signifikant stärker aktiviert als bei der Gruppe der älteren, gesunden Probanden (vgl. Abbildung 3.27).



**Abbildung 3.27:** Sagittale, koronale und axiale Ansicht der mit standardisierten anatomischen Bildern überlagerten funktionellen Daten („First-Order“-Kontraste). Die Farben kodieren die T-Werte. Linke Kortexareale sind links in den Bildern abgebildet. BA 36 / 37 / 30 (während „GE\_berühmt“ > „KB\_Stimuli“) beim Vergleich der jungen, gesunden Probanden mit den älteren, gesunden Probanden.

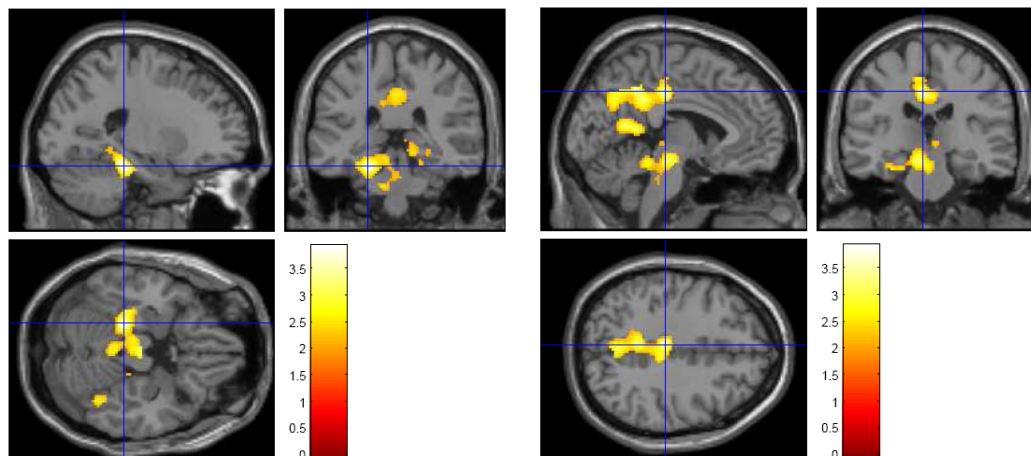
Hingegen trat bei der Gruppe der älteren, gesunden Probanden in einer ausgedehnten posterioren Region mit Aktivierungsmaxima im Bereich des posterioren cingulären Kortex (BA 31) (vgl. Abbildung 3.28) sowie des Precuneus (linke BA 7) eine signifikant stärkere Aktivierung auf als bei der Gruppe der jungen, gesunden Probanden.



**Abbildung 3.28:** Allgemeine Informationen vgl. Abbildung 3.27. BA 31 (während „GE\_berühmt“ > „KB\_Stimuli“) beim Vergleich der älteren, gesunden Probanden mit den jungen, gesunden Probanden).

Weiterhin zeigten sich bei der Gruppe der älteren, gesunden Kontrollpersonen folgende Kortextareale signifikant stärker aktiviert als bei der Gruppe der aMCI-Patienten:

- ein ausgedehntes Areal mit zwei Aktivierungsmaxima am Übergang des Gyrus fusiformis zum Gyrus parahippocampalis (linke BA 36) (vgl. Abbildung 3.29)
- Gyrus cinguli (linke BA 31) (vgl. Abbildung 3.29)

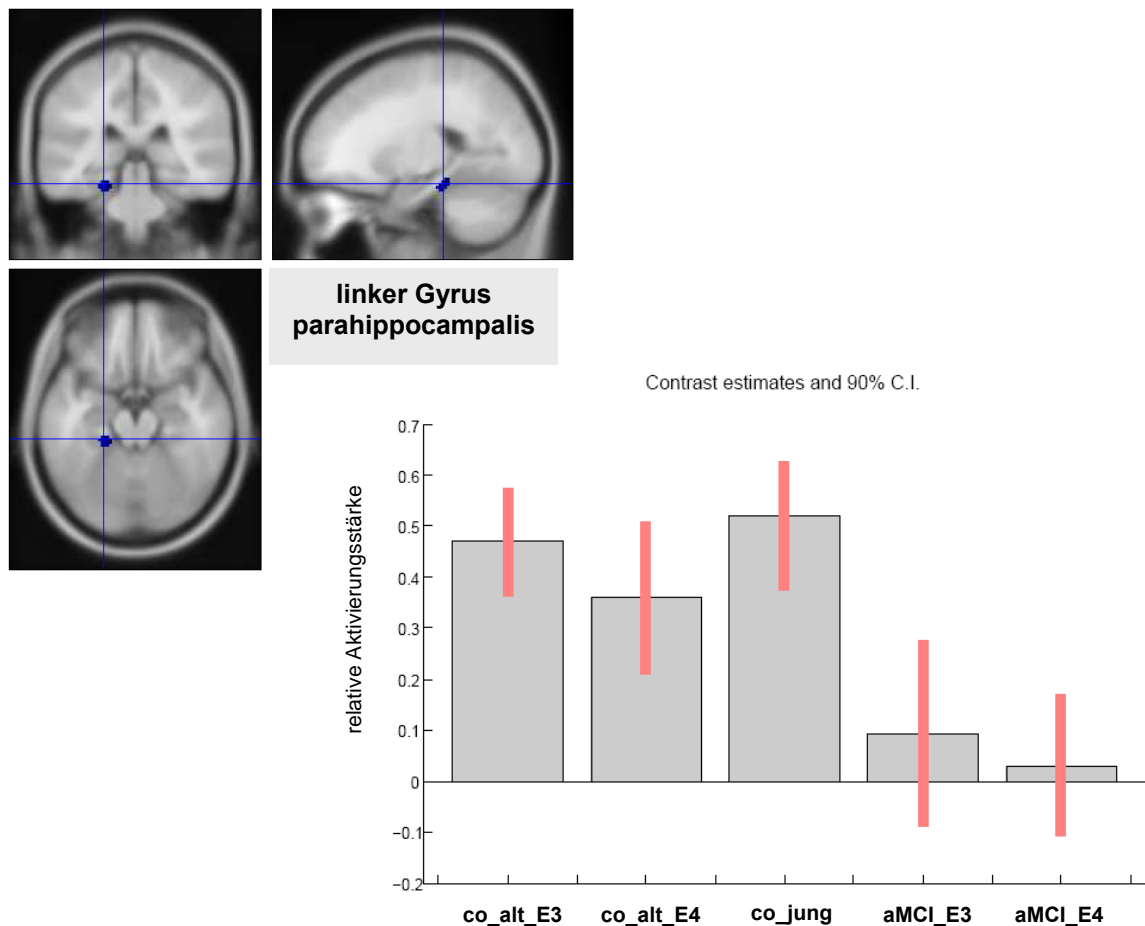


**Abbildung 3.29:** Allgemeine Informationen vgl. Abbildung 3.27. *links*: BA 36; *rechts*: BA 31 (beide während „GE\_berühmt“ > „KB\_Stimuli“ beim Vergleich der älteren, gesunden Probanden mit den aMCI-Patienten).

Basierend auf den Voxelclustern, die beim Kontrast „GE\_berühmt“ > „KB\_Stimuli“ beim Vergleich der älteren, gesunden Probanden mit den aMCI-Patienten signifikant aktiviert waren, erfolgte die Definition zweier funktioneller ROI's: dem linken Gyrus parahippocampalis (Clusterschwerpunkt:  $x = -21$ ,  $y = -32$ ,  $z = -14$ ; Clustergröße =  $400 \text{ mm}^3$ ) (vgl. Abbildung 3.30) sowie dem Gyrus cinguli (Clusterschwerpunkt:  $x = -6$ ,  $y = -51$ ,  $z = -29$ ; Clustergröße =  $20304 \text{ mm}^3$ ) (vgl. Abbildung 3.31). Die Auswahl dieser ROI's erfolgte hypothesengeleitet. Auf die Annahmen, die dieser Auswahl zugrunde liegen, wurde bereits unter Punkt 3.3.2.1 näher eingegangen.

Wie aus Abbildung 3.30 ersichtlich ist, zeigen sich, wenn der linke Gyrus parahippocampalis funktionell definiert wird, ähnliche Aktivierungsunterschiede zwischen den experimentellen Gruppen wie bei der strukturellen Definition dieses Hirnareals (vgl. Punkt 3.3.2.1). So ist auch hier ein Effekt der Variablen „Alter“, „kognitiver Status“ sowie „genetischer Status“ beobachtbar. Die Gruppe der jungen, gesunden Probanden weist eine tendenziell höhere Aktivierung im linken Gyrus parahippocampalis auf als die beiden Gruppen der älteren, gesunden Probanden. Darüber hinaus ist die Aktivierung bei den beiden aMCI-Patientengruppen deutlich geringer als bei den gesunden, älteren Kontrollpersonen. Der

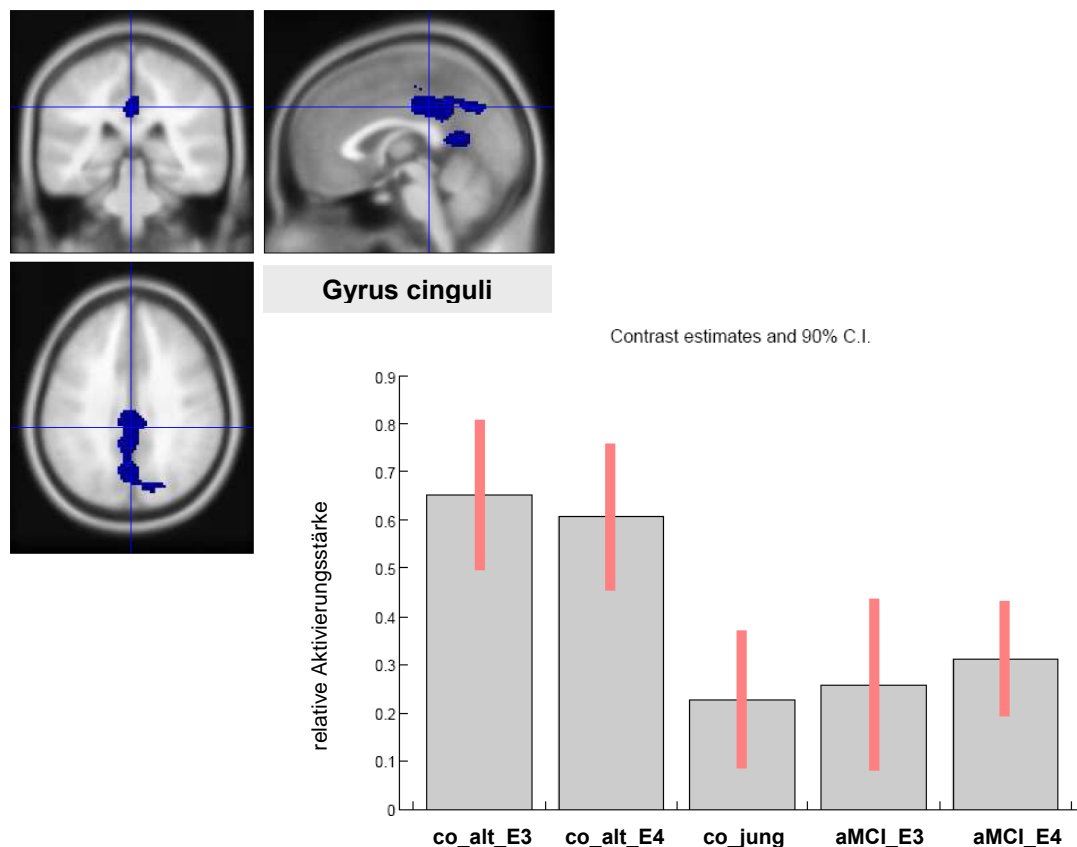
Einfluss des genetischen Status manifestiert sich folgendermaßen: Personen mit ApoE epsilon4 weisen sowohl innerhalb der Gruppe der gesunden, älteren Kontrollpersonen als auch innerhalb der Gruppe der aMCI-Patienten eine tendenziell niedrigere Aktivierung auf als Personen ohne den genetischen Risikofaktor ApoE epsilon4.



**Abbildung 3.30:** links oben: linker Gyrus parahippocampalis (funktionell definiert; Clusterschwerpunkt:  $x = -21$ ,  $y = -32$ ,  $z = -14$ ; Clustergröße =  $400 \text{ mm}^3$ ); rechts unten: relative Stärke der Aktivierung im linken Gyrus parahippocampalis im Rahmen des Kontrasts „GE\_berühmt“ > „KB\_Stimuli“ bei den fünf experimentellen Gruppen (Abkürzungen: co\_jung = junge, gesunde Probanden; co\_alt\_E3 = ältere, gesunde Probanden mit Genotyp ApoE epsilon3; co\_alt\_E4 = ältere, gesunde Probanden mit Genotyp ApoE epsilon4; aMCI\_E3 = aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon3; aMCI\_E4 = aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon4).

In Abbildung 3.31 sind Unterschiede zwischen den experimentellen Gruppen hinsichtlich der Aktivierungsstärke im Gyrus cinguli dargestellt. In dieser ROI ist bezogen auf den Einfluss der Variable „Alter“ ein anderes Muster beobachtbar als im Gyrus parahippocampalis. So ist die Aktivierung bei der Gruppe der jungen, gesunden Probanden am geringsten ausgeprägt. Auch hier beeinflusst der kognitive Status das Ausmaß der Aktivierung, da diese bei den beiden Gruppen der aMCI-Patienten deutlich niedriger ist als bei den gesunden, älteren

Kontrollprobanden. Hinsichtlich des Einflusses des genetischen Status ist das Muster der kortikalen Aktivierung inkonsistent. So zeigen Träger des genetischen Risikofaktors ApoE epsilon4 innerhalb der Gruppe der gesunden, älteren Probanden eine tendenziell niedrigere und innerhalb der Gruppe der aMCI-Patienten eine tendenziell höhere Aktivierung im Gyrus cinguli als Personen ohne diesen Risikofaktor.

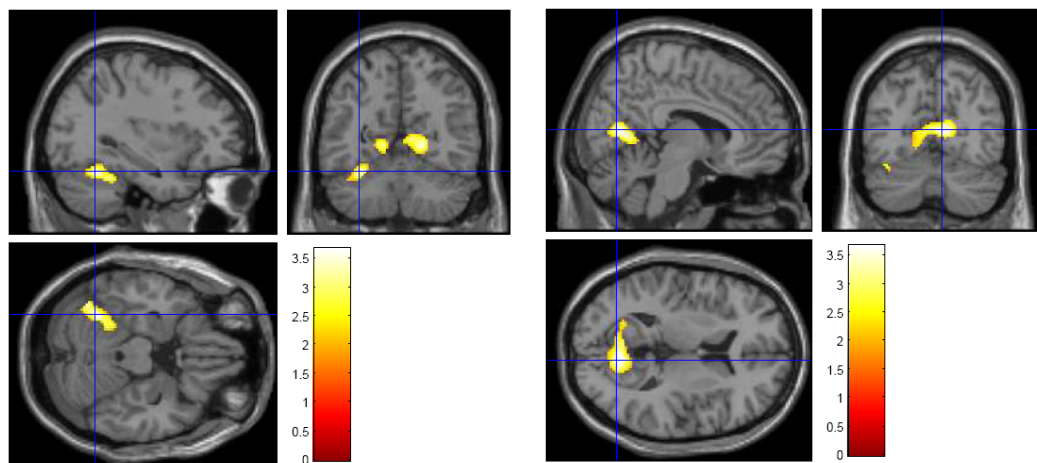


**Abbildung 3.31:** links oben: Gyrus cinguli (funktionell definiert; Clusterschwerpunkt:  $x = -6$ ,  $y = -51$ ,  $z = -29$ ; Clustergröße = 20304 mm<sup>3</sup>); rechts unten: relative Stärke der Aktivierung im linken Gyrus cinguli im Rahmen des Kontrasts „GE\_berühmt“ > „KB\_Stimuli“ bei den fünf experimentellen Gruppen (Abkürzungen: co\_jung = junge, gesunde Probanden; co\_alt\_E3 = ältere, gesunde Probanden mit Genotyp ApoE epsilon3; co\_alt\_E4 = ältere, gesunde Probanden mit Genotyp ApoE epsilon4; aMCI\_E3 = aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon3; aMCI\_E4 = aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon4).

## c) „GK\_berühmt“ &gt; „KB\_Stimuli“

Beim Vergleich des zeitlichen Intervalls der Präsentation der berühmten Personen in der Geschlechtsklassifikations-Bedingung mit der Kontrollbedingung war lediglich bei der Gruppe der jungen, gesunden Probanden eine ausgedehnte posteriore Region mit Aktivierungsmaxima im Cerebellum (Declive) (vgl. Abbildung 3.32), dem posterioren cingulären Kortex (rechte BA 30) (vgl. Abbildung 3.32) sowie dem Gyrus lingualis (rechte BA 18) signifikant stärker aktiviert als bei der Gruppe der älteren, gesunden Kontrollprobanden.

Hingegen bewirkte der kognitive Status (d.h. gesunde, ältere Personen versus aMCI-Patienten) wie auch der genetische Status (d.h. ApoE epsilon3 versus ApoE epsilon4) keine signifikanten Aktivierungsunterschiede.



**Abbildung 3.32:** Allgemeine Informationen vgl. Abbildung 3.27. *links:* Cerebellum (Declive); *rechts:* BA 30 (beide während „GK\_berühmt“ > „KB\_Stimuli“ beim Vergleich der jungen, gesunden Probanden mit den älteren, gesunden Probanden).

### 3.3.2.3 „Second-Order“-Kontraste

#### a) Tabellarische Übersicht

Bei den Kontrasten „GE\_berühmt“ > „GE\_nichtberühmt“, „GK\_berühmt“ > „GK\_nichtberühmt“ und „GK\_berühmt“ > „GE\_berühmt“ zeigten sich keine signifikanten Aktivierungsunterschiede zwischen den experimentellen Gruppen, weshalb auf eine tabellarische Darstellung dieser Kontraste verzichtet wird.

In Tabelle 3.8 erfolgt die Darstellung des „Second-Order“-Kontrasts „GE\_berühmt“ > „GK\_berühmt“, unter Aufführung derselben Parameter wie in Tabelle 3.7. Auch hier werden nur die Vergleiche zwischen den experimentellen Gruppen erwähnt, bei denen signifikante Unterschiede auftraten.

**Tabelle 3.8:** Überblick über Kortexareale, die bei den Vergleichen zwischen den experimentellen Gruppen im Rahmen der „Second-Order“-Kontraste signifikant aktiviert sind.

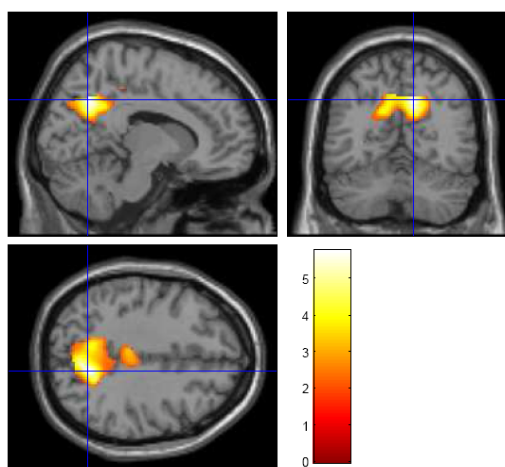
Region	Hemi- sphäre	Brodmann  Areal	Talairach Koordinaten			T -Werte (Clusterebene (FWE-korrigiert): $p \leq 0.05$ ) (Clustergrößen in Anzahl der Voxel)		
						„Second-Order“-Kontraste		
			x	y	z	„GE_berühmt“ > „GK_berühmt“		
						co_alt > co_jung	co_alt > aMCI	aMCI_E3 > aMCI_E4
Frontal								
IFG	links	47	-46	27	-10			4.71 (23333) *
Temporal								
MTG	rechts	21 / 22	48	8	-26		4.15 (1769) *	
MTG	links	39 / 13	-46	-75	18		4.12 (4782) *	
Okzipital								
Precuneus	rechts	7	12	-58	38	5.75 (2901) *		
Cingulärer Kortex								
ACC	rechts	32 / 10 / 11	8	41	-4		4.09 (2097) *	
PCC	links	29 / 19 / 6	-4	-46	10		4.12 (13087) *	
CG	rechts	32 / 6	1	0	37		3.70 (2051) *	

Anmerkungen: \* markieren Cluster mit mehr als einem lokalen Maximum, die Clustergrößen beziehen sich jeweils auf das gesamte Cluster. Abkürzungen: GE = „Gesichtererkennung“, GK = „Geschlechtsklassifikation“, co\_alt = ältere, gesunde Probanden (ohne Berücksichtigung des Genotyps), aMCI = aMCI-Patienten (ohne Berücksichtigung des Genotyps), aMCI\_E3 = aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon3, aMCI\_E4 = aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon4, IFG = Gyrus frontalis inferior, MTG = Gyrus temporalis medius, ACC = anteriorer cingulärer Kortex, PCC = posteriorer cingulärer Kortex, CG = Gyrus cinguli.

## b) „GE\_berühmt“ &gt; „GK\_berühmt“

Bei diesem Kontrast waren signifikante Aktivierungsunterschiede sowohl auf den Einfluss des Alters als auch des kognitiven als auch des genetischen Status zurückzuführen.

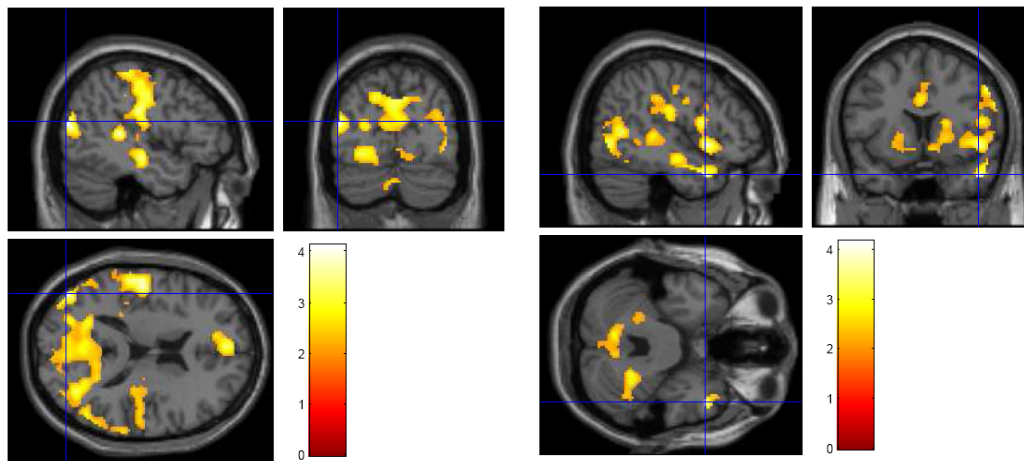
Der Einfluss des Alters machte sich dahingehend bemerkbar, dass beim Vergleich des Trialabschnittes, während dessen bei der Gesichtererkennung-Bedingung die Gesichter berühmter Personen gezeigt wurden, mit einem vergleichbaren Trialabschnitt der Geschlechtsklassifikations-Bedingung die Gruppe der älteren, gesunden Probanden im Bereich des rechten Precuneus (BA 7) eine signifikant stärkere Aktivierung zeigte als die Gruppe der jungen, gesunden Probanden (vgl. Abbildung 3.33).



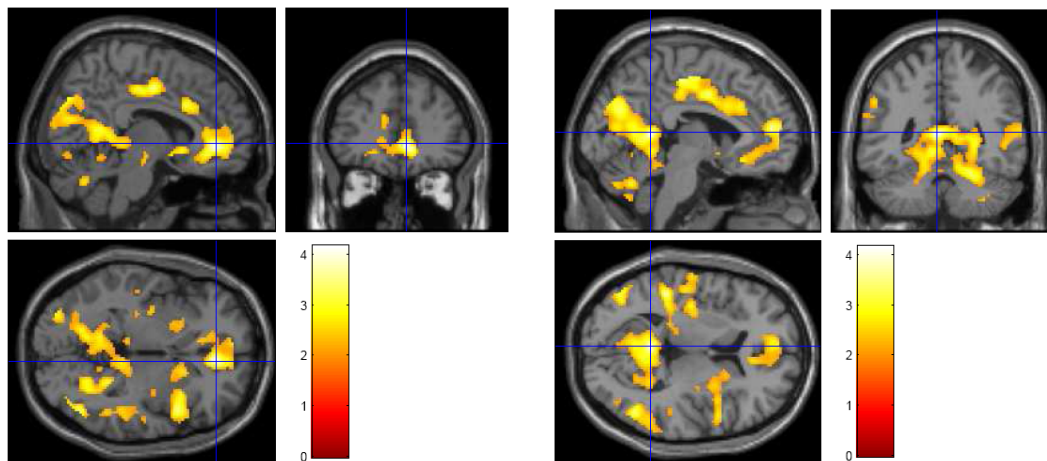
**Abbildung 3.33:** Sagittale, koronale und axiale Ansicht der mit standardisierten anatomischen Bildern überlagerten funktionellen Daten („Second-Order“-Kontraste). Die Farben kodieren die T-Werte. Linke Kortexareale sind links in den Bildern abgebildet. BA 7 (während „GE\_berühmt“ > „GK\_berühmt“) beim Vergleich der älteren, gesunden Probanden mit den jungen, gesunden Probanden.

In Folge des Effekts des kognitiven Status waren bei den älteren, gesunden Probanden folgende Kortexregionen signifikant stärker aktiviert als bei den aMCI-Patienten:

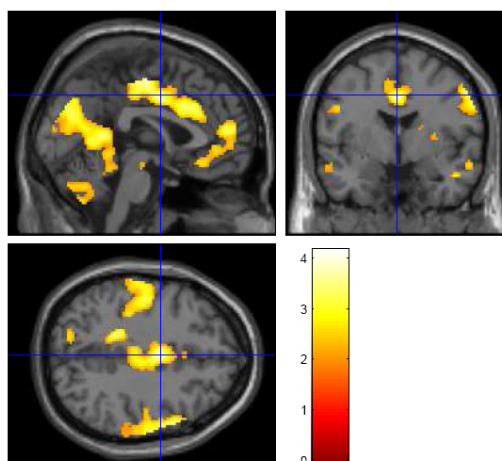
- ausgedehnte, bilaterale Areale im Gyrus temporalis medius (linke BA 39 / 13; rechte BA 21 / 22) (vgl. Abbildung 3.34)
- ausgedehnte, bilaterale Areale im Bereich des cingulären Kortex mit Aktivierungsmaxima im anterioren cingulären Kortex (rechte BA 32 / 10 / 11) (vgl. Abbildung 3.35), im posterioren cingulären Kortex (linke BA 29 / 19 / 6) (vgl. Abbildung 3.35) sowie im Gyrus cinguli (rechte BA 32 / 6) (vgl. Abbildung 3.36)



**Abbildung 3.34:** Allgemeine Informationen vgl. Abbildung 3.33. *links:* BA 39 / 13; *rechts:* BA 21 / 22 (beide während „GE\_berührt“ > „GK\_berührt“ beim Vergleich der älteren, gesunden Probanden mit den aMCI-Patienten).

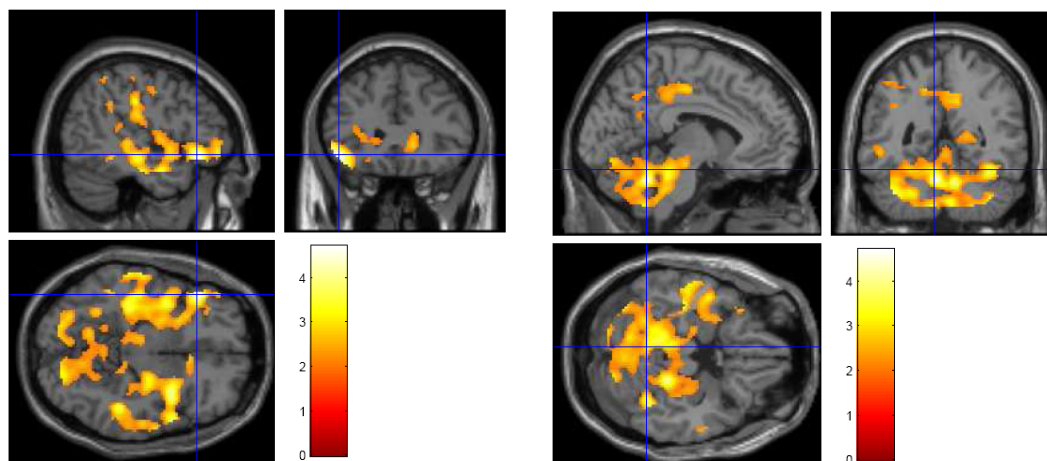


**Abbildung 3.35:** Allgemeine Informationen vgl. Abbildung 3.33. *links:* BA 32 / 10 / 11; *rechts:* BA 29 / 19 / 6 (beide während „GE\_berührt“ > „GK\_berührt“ beim Vergleich der älteren, gesunden Probanden mit den aMCI-Patienten).



**Abbildung 3.36:** Allgemeine Informationen vgl. Abbildung 3.33. BA 32 / 6 (während „GE\_berührt“ > „GK\_berührt“ beim Vergleich der älteren, gesunden Probanden mit den aMCI-Patienten).

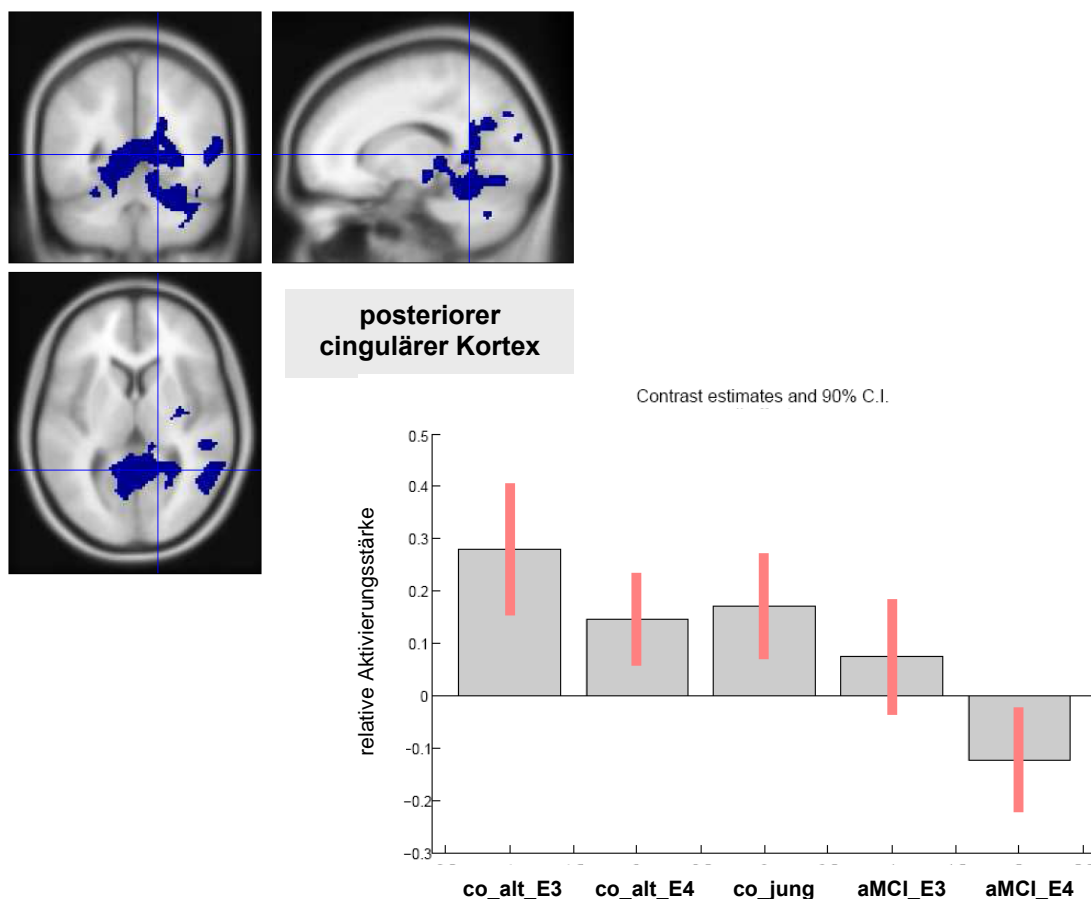
Der Einfluss des genetischen Status äußerte sich dahingehend, dass die Subgruppe der aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon3 in einem ausgedehnten kortikalen Netzwerk mit Aktivierungsmaxima im linken Gyrus frontalis inferior (BA 47) (vgl. Abbildung 3.37) sowie im Cerebellum (Fastigium) (vgl. Abbildung 3.37) eine deutlich stärkere kortikale Aktivierung zeigte als die Subgruppe der aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon4.



**Abbildung 3.37:** Allgemeine Informationen vgl. Abbildung 3.33. *links:* BA 47; *rechts:* Cerebellum (Fastigium) (beide während „GE\_berühmt“ > „GK\_berühmt“ beim Vergleich der aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon3 mit den aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon4).

Auch bei dem „Second-Order“ Kontrast „GE\_berühmt“ > „GK\_berühmt“ erfolgte eine funktionelle ROI-Analyse, deren Fokus auf dem posterioren cingulären Kortex lag (vgl. Abbildung 3.35). Die Auswahl des im posterioren cingulären Kortex gelegenen Voxelclusters (Clusterschwerpunkt:  $x = 16$ ,  $y = -40$ ,  $z = 7$ ; Clustergröße =  $104696 \text{ mm}^3$ ) erfolgte hypothesengeleitet (vgl. Punkt 3.3.2.1) und basierte auf den Voxeln, die im Rahmen des Vergleichs der Gruppe der älteren, gesunden Probanden mit der Gruppe der aMCI-Patienten in diesem Bereich signifikant aktiviert waren. Wie aus dem in Abbildung 3.38 dargestellten Balkendiagramm hervorgeht, manifestieren sich im Bereich des posterioren cingulären Kortex vor allem die Einflüsse der Variablen „kognitiver Status“ sowie „genetischer Status“. So weisen die beiden Gruppen der gesunden, älteren Kontrollprobanden eine deutlich höhere Aktivierung auf als die Gruppen der aMCI-Patienten. Ähnliches gilt für den Einfluss des genetischen Status: hier zeigen die Subgruppen der Probanden mit dem Genotyp ApoE epsilon3 eine deutlich höhere Aktivierung als die Subgruppen mit dem genetischen Risikofaktor ApoE epsilon4. Der Einfluss der Variable „Alter“ ist nur schwach ausgeprägt und äußert sich dahingehend, dass die jungen, gesunden Probanden eine tendenziell niedrigere

Aktivierungsstärke aufweisen als die Großgruppe der älteren, gesunden Probanden. Dies trifft vor allem auf den Vergleich mit der Subgruppe der älteren, gesunden Probanden mit dem Genotyp ApoE epsilon3 zu, wohingegen das Aktivierungsniveau bei den jungen, gesunden Probanden und den älteren, gesunden Probanden mit dem Genotyp ApoE epsilon4 vergleichbar hoch ist.



**Abbildung 3.38:** links oben: posteriorer cingulärer Kortex (funktionell definiert; Clusterschwerpunkt:  $x = 16$ ,  $y = -40$ ,  $z = 7$ ; Clustergröße =  $104696 \text{ mm}^3$ ); rechts unten: relative Stärke der Aktivierung im linken posterioren cingulären Kortex im Rahmen des Kontrasts „GE\_berühmt“ > „GK\_berühmt“ bei den fünf experimentellen Gruppen (Abkürzungen: co\_jung = junge, gesunde Probanden; co\_alt\_E3 = ältere, gesunde Probanden mit Genotyp ApoE epsilon3; co\_alt\_E4 = ältere, gesunde Probanden mit Genotyp ApoE epsilon4; aMCI\_E3 = aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon3; aMCI\_E4 = aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon4).

### 3.3.2.4 Zeitlicher Verlauf des BOLD-Signals

Es folgt eine Analyse des zeitlichen Verlaufs des BOLD-Signals, der durch die HRF (*Haemodynamic Response Function*; Boynton et al., 1996) abgebildet wird. Als Stimulus-Onset wurde der Beginn des unter Punkt 2.4.2.2 a) spezifizierten Trialabschnitts „GE\_berühmt“ verwendet. Bei der Darstellung der mit diesem Trialabschnitt assoziierten HRF's liegt der Fokus auf Unterschieden hinsichtlich der Amplitude dieser HRF's zwischen den experimentellen Gruppen. Der bereits erwähnte Trialabschnitt wurde ausgewählt, da anzunehmen ist, dass sich beim expliziten Abruf der Namen der berühmten Personen während der Gesichtererkennungs-Bedingung die größten Unterschiede zwischen den Probandengruppen manifestieren. Die Gründe für die Auswahl der interessierenden Kortexregionen sind Punkt 3.3.1.3 zu entnehmen.

#### a) Gyrus parahippocampalis

Im Bereich des Gyrus parahippocampalis ist die Amplitude der HRF sowohl bei der Gruppe der jungen, gesunden Probanden als auch bei den beiden Subgruppen der älteren, gesunden Probanden vergleichbar hoch ausgeprägt (vgl. Abbildung 3.39). Hingegen weisen die beiden Gruppen der aMCI-Patienten eine deutlich niedrigere Signalveränderung auf als die Gruppen der gesunden Kontrollpersonen. Ein Einfluss des ApoE-Genotyps ist nur innerhalb der Gruppe der aMCI-Patienten beobachtbar und äußert sich dahingehend, dass die Signalveränderung in der Subgruppe der Patienten mit dem genetischen Risikofaktor ApoE epsilon4 tendenziell niedriger ausgeprägt ist als in der Subgruppe ohne diesen Risikofaktor. Es zeigen sich in dieser Kortexregion keine bedeutsamen Lateralisierungseffekte.

#### b) Hippocampus

Wie Abbildung 3.39 zu entnehmen ist, ist die Ausprägung der HRF's der fünf Probandengruppen vergleichbar mit der im Gyrus parahippocampalis. So zeigen sich im Hippocampus Effekte des kognitiven Status sowie – innerhalb der Gruppe der aMCI-Patienten – des genetischen Status. Auch bezüglich des Hippocampus sind keine Lateralisierungseffekte beobachtbar.

#### c) Posteriorer cingulärer Kortex

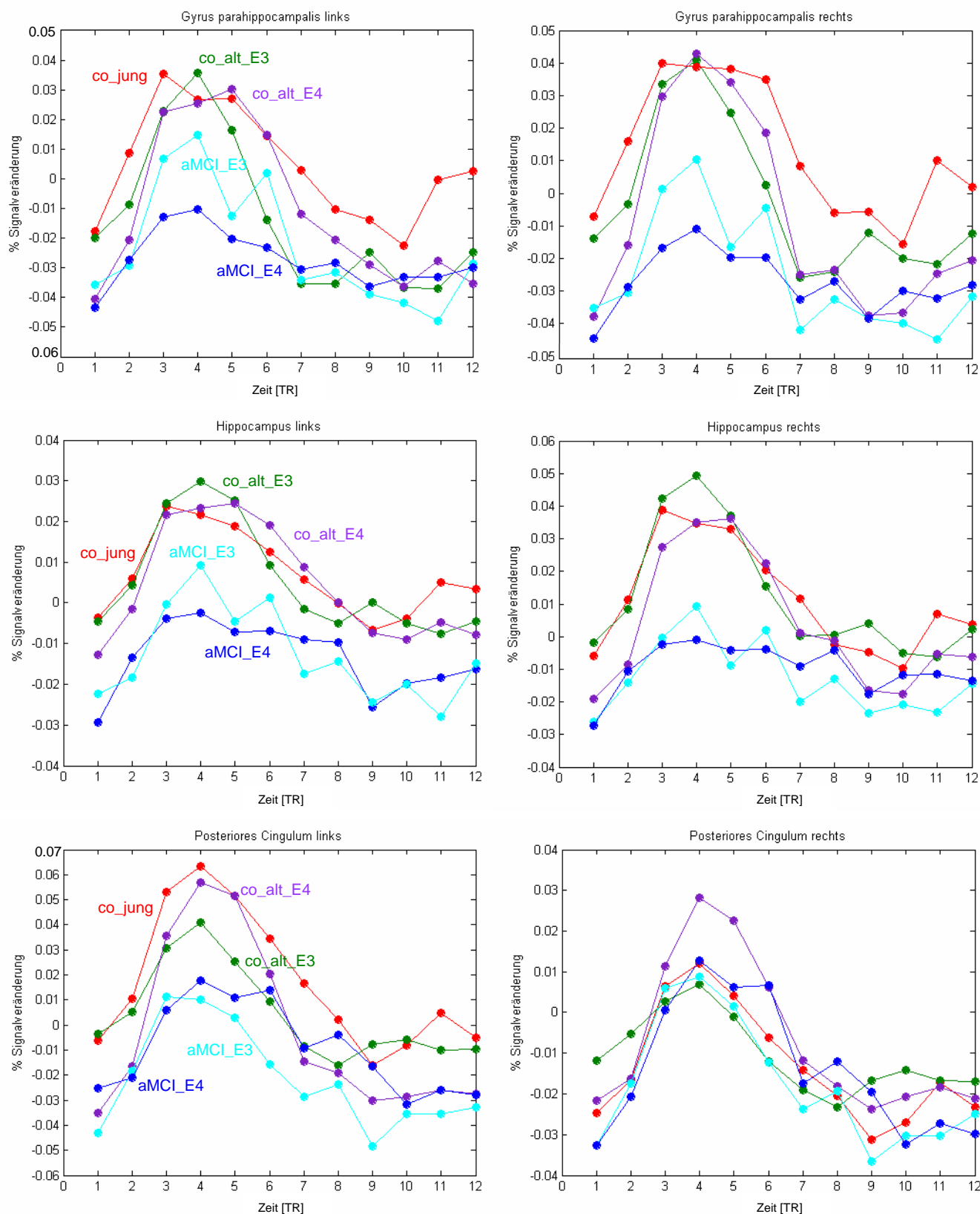
Im posterioren cingulären Kortex zeigt sich ein anderes Muster der Ausprägung der HRF's als in den Regionen des medialen Temporallappens (vgl. Abbildung 3.39). Zudem ergeben sich Unterschiede zwischen links- und rechtshemisphärischen Arealen.

Die Aktivierung im linken posterioren cingulären Kortex ist abhängig von den Variablen „Alter“, „kognitiver Status“ und „genetischer Status“. So ist die Amplitude der HRF bei den jungen, gesunden Probanden am höchsten und bei den aMCI-Patienten am niedrigsten ausgeprägt. Der Einfluss des genetischen Status manifestiert sich dahingehend, dass die Probanden mit dem Genotyp ApoE epsilon4 eine tendenziell höhere Signalveränderung zeigen als die Probanden ohne diesen Genotyp.

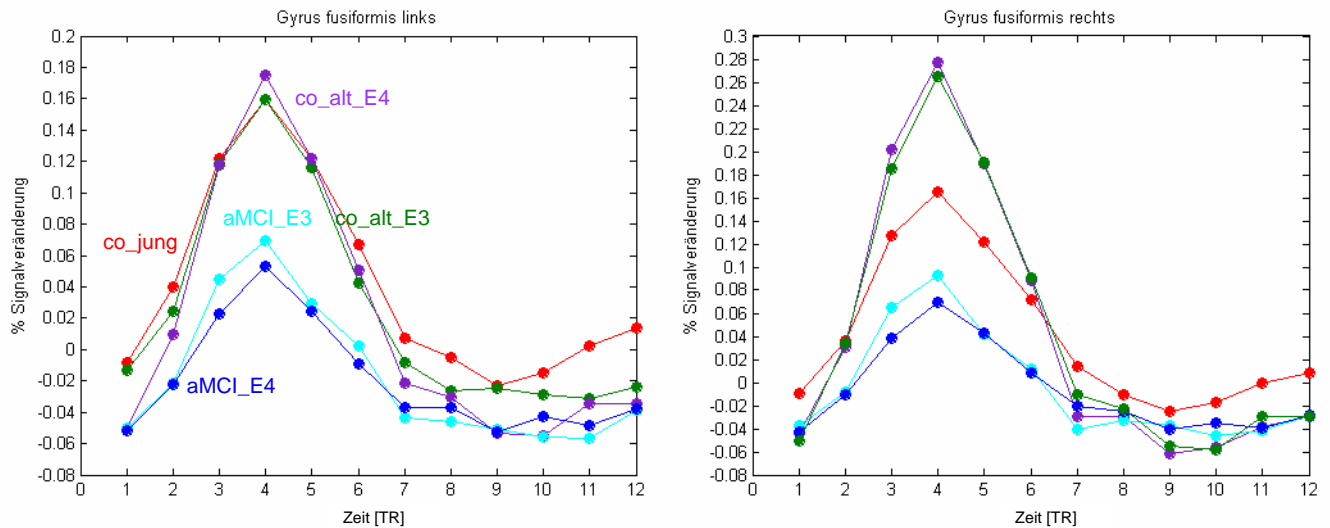
Im rechten posterioren cingulären Kortex weist lediglich die Subgruppe der gesunden, älteren Probanden eine höhere Amplitude der HRF auf als alle anderen experimentellen Gruppen.

d) Gyrus fusiformis

Wie in Abbildung 3.40 dargestellt, ist bezüglich des linken Gyrus fusiformis lediglich ein Effekt des kognitiven Status zu beobachten, da die Gruppe der aMCI-Patienten eine deutlich niedrigere Signalveränderung aufweist als die Gruppen der gesunden Kontrollpersonen. Im rechten Gyrus fusiformis zeigt sich darüber hinaus bei der Gruppe der jungen, gesunden Probanden eine niedrigere Amplitude der HRF als bei der Gruppe der älteren, gesunden Probanden.



**Abbildung 3.39:** Zeitlicher Verlauf der HRF's während des Trialabschnittes „GE\_berührt“ in ausgesuchten ROI's (link- und rechtshemiphrische Areale des Gyrus parahippocampalis, des Hippocampus sowie des posterioren cingulären Kortex) bei den fünf experimentellen Gruppen (Abkürzungen: co\_jung = junge, gesunde Probanden; co\_alt\_E3 = ältere, gesunde Probanden mit Genotyp ApoE epsilon3; co\_alt\_E4 = ältere, gesunde Probanden mit Genotyp ApoE epsilon4; aMCI\_E3 = aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon3; aMCI\_E4 = aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon4). Im Bereich der x-Achsen ist die Zeit in TR mit TR = 2 s aufgetragen.



**Abbildung 3.40:** Zeitlicher Verlauf der HRF's während des Trialabschnittes „GE\_berührt“ im Gyrus fusiformis bei den fünf experimentellen Gruppen (Abkürzungen: co\_jung = junge, gesunde Probanden; co\_alt\_E3 = ältere, gesunde Probanden mit Genotyp ApoE epsilon3; co\_alt\_E4 = ältere, gesunde Probanden mit Genotyp ApoE epsilon4; aMCI\_E3 = aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon3; aMCI\_E4 = aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon4). Im Bereich der x-Achsen ist die Zeit in TR mit TR = 2 s aufgetragen.

### 3.4 Ergebnisse der VBM

Da davon auszugehen ist, dass sich die fünf experimentellen Gruppen nicht nur auf neurofunktioneller Ebene unterscheiden, sondern auch auf strukturellem Niveau Unterschiede bestehen, wurden mittels VBM Vergleiche der lokalen Konzentration bzw. Dichte der grauen Substanz zwischen den Probandengruppen durchgeführt.

Um potentielle Unterschiede zwischen den fünf experimentellen Gruppen abbilden zu können, wurde für den Vergleich der jungen, gesunden Probanden mit den älteren, gesunden Probanden eine korrigierte Wahrscheinlichkeitsschwelle von  $p \leq 0.05$  und eine Voxelschwelle von  $k = 100$  Voxel festgesetzt. Für alle anderen Gruppenvergleiche wurden eine unkorrigierte Wahrscheinlichkeitsschwelle von  $T = 2$  und eine Voxelschwelle von  $k = 10$  Voxel gewählt, um auch subtilere Unterschiede zu erfassen. Es erfolgte jedoch analog zur Analyse der funktionellen Daten letztendlich eine Auswertung auf Clusterebene. Dies bedeutet, dass nur Cluster als statistisch signifikant betrachtet wurden, deren korrigierter p-Wert  $\leq 0.05$  war.

Im Folgenden wird zuerst eine tabellarische Übersicht gegeben und dann detailliert auf die Einzelergebnisse der Gruppenvergleiche eingegangen.

#### 3.4.1 Tabellarische Übersicht

Tabelle 3.9 enthält die Parameter der Gruppenvergleiche. Es werden die Talairach-Koordinaten der lokalen Maxima der statistisch signifikanten Cluster dargestellt und deren Lokalisation im Gehirn hinsichtlich Hemisphäre, Kortexregion und damit verbundenem Brodmann Areal. Zusätzlich werden die T-Werte der lokalen Maxima angegeben und – in Klammern – die Clustergrößen anhand der Anzahl der Voxel. Die Sternchen (\*) zeigen an, wenn es in den jeweiligen Clustern mehrere voneinander verschiedene lokale Maxima gibt, wobei immer nur das Maximum dargestellt wird, dessen p-Wert am geringsten ist.

Bei den Vergleichen der Subgruppen mit und ohne dem genetischen Risikofaktor ApoE epsilon4 ergaben sich sowohl innerhalb der Gruppe der gesunden, älteren Probanden als auch innerhalb der aMCI-Patientengruppe keine statistisch signifikanten Unterschiede, weshalb auf eine tabellarische Darstellung verzichtet wird.

**Tabelle 3.9:** Überblick über Kortexareale, die sich bei den Vergleichen zwischen den experimentellen Gruppen hinsichtlich der Dichte der grauen Substanz signifikant unterscheiden.

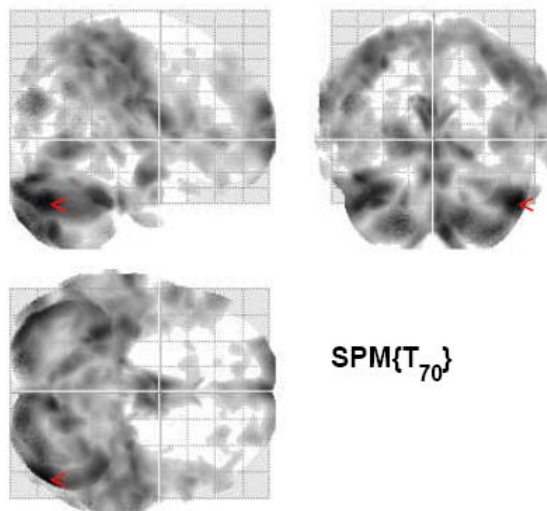
Region	Hemi- sphäre	Brodmann  Area	Talairach Koordinaten			T -Werte (Clusterebene (FWE-korrigiert): p ≤ 0.05) (Clustergrößen in Anzahl der Voxel)	
			x	y	z	co_jung > co_alt	co_alt > aMCI
Frontal							
SFG	links	8	-28	22	20	5.86 (179)	
SFG	links	8	-17	38	47	5.72 (137)	
MeFG	links	10	-1	70	12	9.42 (38024) *	
MiFG	rechts	10	28	60	18	6.91 (2238) *	
MiFG	rechts	9	38	44	37	5.67 (117)	
Parietal							
IPL	rechts	40 / 7	26	2	6		3.70 (10372) *
Cerebellum							
Pyramis	rechts	-	56	-72	33	11.11 (416650) *	

Anmerkungen: \* markieren Cluster mit mehr als einem lokalen Maximum, die Clustergrößen beziehen sich jeweils auf das gesamte Cluster; Abkürzungen: co\_jung = junge, gesunde Probanden, co\_alt = ältere, gesunde Probanden (ohne Berücksichtigung des Genotyps), aMCI = aMCI-Patienten (ohne Berücksichtigung des Genotyps), SFG = Gyrus frontalis superior, MeFG = medialer Gyrus frontalis, MiFG = Gyrus frontalis medius, IPL = Lobulus parietalis inferior.

### 3.4.2 „co\_jung > co\_alt“

Es zeigt sich ein deutlicher Einfluss der Variable „Alter“ auf die Dichte der grauen Substanz, da die Gruppe der jungen, gesunden Probanden in ausgedehnten kortikalen sowie subkortikalen Arealen eine signifikant höhere Dichte aufweist als die Gruppe der gesunden, älteren Probanden. Am deutlichsten manifestieren sich die Gruppenunterschiede dabei bilateral im Bereich des Cerebellums sowie ebenfalls bilateral in Arealen des Frontallappens (Gyrus frontalis superior, Gyrus frontalis medius, medialer Gyrus frontalis).

Für die Visualisierung der Ergebnisse wurde eine sogenannte „glass-brain“-Darstellung gewählt, was bedeutet, dass alle statistisch signifikanten Bildpunkte für die drei räumlichen Orientierungen jeweils in eine Ebene projiziert sind (vgl. Abbildung 3.41). Der in Abbildung 3.41 enthaltene rote Pfeil markiert das Maximum des Voxelclusters, dessen p-Wert verglichen mit allen anderen Voxelclustern am geringsten ist.

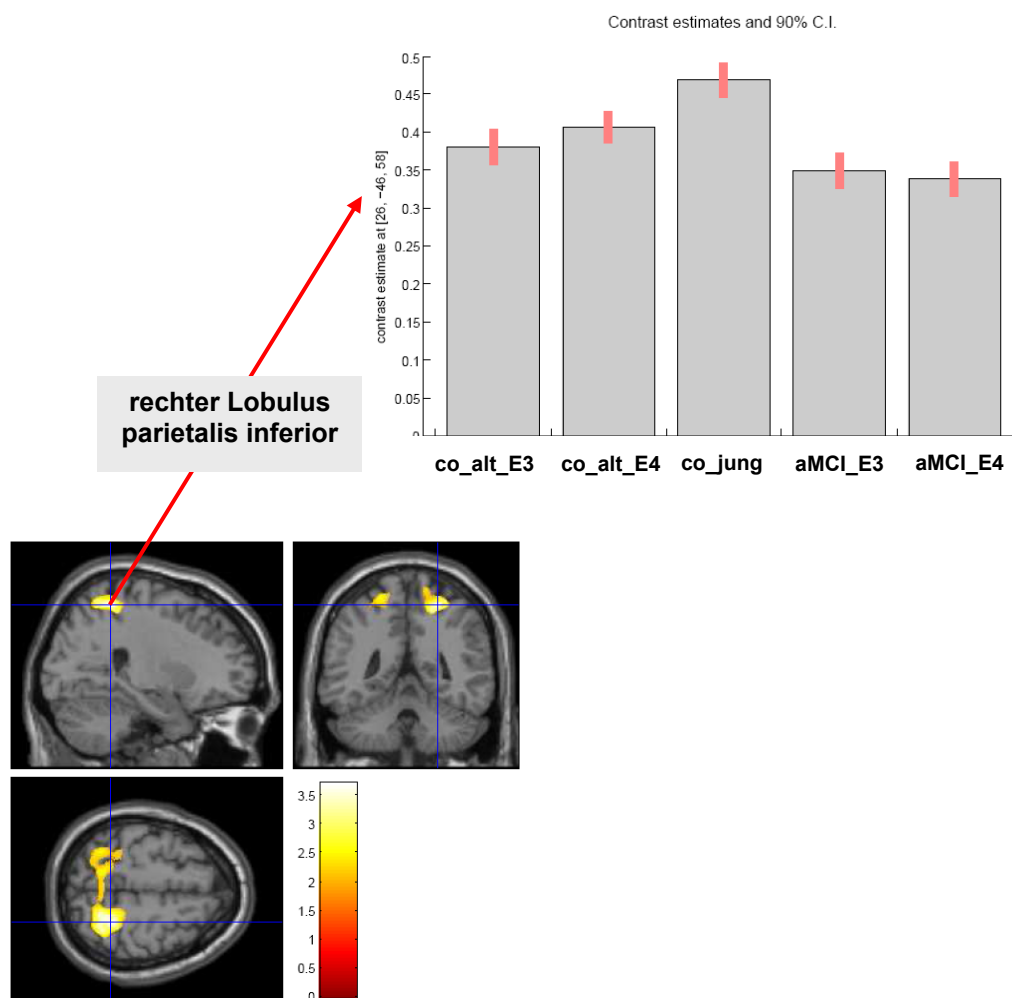


**Abbildung 3.41:** „glass-brain“-Darstellung der Voxelcluster, bei denen sich beim Vergleich der jungen, gesunden Probanden mit den älteren, gesunden Probanden statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich der Dichte der grauen Substanz ergaben.

### 3.4.3 „co\_alt > aMCI“

Wie aus Abbildung 3.42 („unten links“) ersichtlich ist, weist die Gruppe der älteren, gesunden Probanden verglichen mit der Gruppe der aMCI-Patienten lediglich im Bereich des Parietallappens (bilateral BA 40 / 7) eine signifikant höhere Dichte der grauen Substanz auf. Für die Visualisierung dieses Kortexareals wurden die strukturellen Daten mit sagittalen, koronalen und axialen Schnitten („Sections“) in SPM5 enthaltener standardisierter anatomischer Bilder überlagert. Die Farbe der Voxel kodiert hierbei die Höhe der T-Werte. Die „Sections“ entsprechen neurologischen Konventionen (d.h. linkshemisphärische Kortexareale werden links auf den Bildern abgebildet), wobei die blauen Kreuze die jeweils interessierenden Kortexareale markieren.

Zusätzlich wurde die relative Ausprägung der Dichte der grauen Substanz der fünf experimentellen Gruppen im Bereich des Parietallappens in Form eines Balkendiagramms dargestellt (vgl. Abbildung 3.42 („oben rechts“)). Wie aus diesem Balkendiagramm hervorgeht, zeigt die Gruppe der jungen, gesunden Probanden eine deutlich höhere Dichte als die beiden Gruppen der älteren, gesunden Probanden. Weiterhin weisen die aMCI-Patienten eine tendenziell geringere Dichte auf als die älteren, gesunden Kontrollprobanden. Hingegen ist kein bedeutsamer Effekt des genetischen Status auf die Dichte der grauen Substanz in diesem Kortexareal zu beobachten.



**Abbildung 3.42:** unten links: Lobulus parietalis inferior (bilateral BA 40 / 7); oben rechts: Abbildung der Ausprägung der Dichte der grauen Substanz bei den fünf experimentellen Gruppen im Bereich des rechten Lobulus parietalis inferior (Abkürzungen: co\_jung = junge, gesunde Probanden; co\_alt\_E3 = ältere, gesunde Probanden mit Genotyp ApoE epsilon3; co\_alt\_E4 = ältere, gesunde Probanden mit Genotyp ApoE epsilon4; aMCI\_E3 = aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon3; aMCI\_E4 = aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon4).

### 3.4.4 Zusammenfassung

Die Ergebnisse der VBM-Analyse weisen auf einen bedeutsamen Einfluss des Alters sowie des kognitiven Status auf die Dichte der grauen Substanz hin. Während sich die Variable „Alter“ eher unspezifisch auf ausgedehnte kortikale und subkortikale Regionen mit Schwerpunkten im Bereich frontaler Areale sowie des Cerebellums auswirkt, sind kognitive Beeinträchtigungen im Rahmen einer aMCI mit Veränderungen der Dichte der grauen Substanz in umschriebenen Kortexregionen assoziiert. Hingegen ist – zumindest im Rahmen dieser Studie – kein statistisch signifikanter Einfluss des ApoE-Genotyps auf die Dichte der grauen Substanz feststellbar.

## 4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden junge und ältere gesunde Probanden sowie aMCI-Patienten mit einem sogenannten „famous faces“-Paradigma, welches eine experimentelle Abwandlung des *Famous Faces Tests* von Hennig-Fast et al. (2008) darstellt, untersucht. Neben der im Rahmen des „famous faces“-Paradigmas verwendeten fMRT kam die Methode der VBM zum Einsatz, mittels derer eine Analyse neurostruktureller Unterschiede zwischen den verschiedenen experimentellen Gruppen erfolgte. Zusätzlich wurde die neuropsychologische Leistungsfähigkeit aller Probanden in den Bereichen Visuoperzeption, verbales und nonverbales episodisches Gedächtnis, Arbeitsgedächtnis sowie basale und höhere Aufmerksamkeitsleistungen erfasst. Weiterhin wurde bei allen älteren Probanden eine Genotypisierung vorgenommen, bei der bestimmt wurde, ob der genetische Risikofaktor ApoE epsilon4 vorlag.

Das Ziel der Studie bestand zum einen darin, die Ergebnisse von funktionell-bildgebenden Studien zur Wahrnehmung und Erkennung der Gesichter berühmter und nicht berühmter Personen zu replizieren und die differentielle Beteiligung unterschiedlicher Hirnareale an unterschiedlichen Aspekten des Prozesses der Gesichterverarbeitung näher zu beleuchten. Zum anderen sollten die Effekte normaler und pathologischer Alterungsprozesse sowie des ApoE-Genotyps auf neuropsychologischer, neurofunktioneller und neurostruktureller Ebene näher untersucht werden. Hierbei sollte vor allem versucht werden, die Ergebnisse mehrerer, aktueller neuropsychologischer Studien, denen zu folge aMCI-Patienten gegenüber gesunden Probanden vergleichbaren Alters bei der Erkennung und Benennung berühmter Personen deutlich beeinträchtigt sind, zu replizieren, und die neuronalen Korrelate dieser Leistungsunterschiede abzubilden.

Im Folgenden wird zunächst die Übereinstimmung der Ergebnisse mit den unter Punkt 1.4 spezifizierten Hypothesen überprüft. Weiterhin erfolgt eine differenzierte Analyse der Ergebnisse, bei welcher die Daten zu aktuellen Forschungsbefunden in Beziehung gesetzt und diskutiert werden. Abschließend wird auf mögliche methodische Einschränkungen eingegangen. Zudem wird eine zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse der vorliegenden Studie vorgenommen und es werden Fragestellungen für zukünftige Untersuchungen erörtert.

## 4.1 Hypothesengeleitete Diskussion der neuropsychologischen Daten

### 4.1.1 Verfahren zur Stichprobenbeschreibung

Die neuropsychologischen und psychiatrischen Verfahren zur Charakterisierung der fünf experimentellen Stichproben dienten dazu, das Vorliegen der Einschlusskriterien bei allen Studienteilnehmern sowie die Vergleichbarkeit der Probandengruppen zu gewährleisten und mögliche zum Teil erwünschte Gruppenunterschiede (z.B. hinsichtlich der Gedächtnisleistungen der älteren, gesunden Probanden und der aMCI-Patienten) zu objektivieren.

Alle Probandengruppen waren bezüglich der Anzahl der untersuchten Personen, der Verteilung des Geschlechts sowie der Händigkeit sehr ähnlich. Die jungen Probanden unterschieden sich erwartungsgemäß hinsichtlich des Alters signifikant von den Gruppen der älteren Probanden. Dieser Unterschied wurde durch die Auswahl der Probanden bewusst herbeigeführt, um den Einfluss gesunder Alterungsprozesse auf neuropsychologischer, neurofunktioneller sowie neurostruktureller Ebene untersuchen zu können. Zudem war die Gruppe der aMCI-Patienten ohne Genotyp ApoE epsilon4 signifikant älter als die Gruppe der aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon4. Dieser Unterschied lässt sich damit erklären, dass das Vorliegen eines ApoE epsilon4 Allels in hetero- oder homozygoter Form mit einem früheren Krankheitsbeginn der Alzheimer-Demenz und damit zusammenhängend auch mit einem früheren Beginn prodromaler Stadien dieser Erkrankung, wie sie leichte kognitive Beeinträchtigungen im Rahmen einer aMCI darstellten, assoziiert ist (Blacker et al., 1997). Da dieser Altersunterschied eine mögliche Störvariable darstellt, wurde bei den statistischen Vergleichen der Testleistungen der beiden Subgruppen der aMCI-Patienten die Variable „Alter“ im Rahmen einer nonparametrischen Kovarianzanalyse (Quade, 1967) als Kovariate berücksichtigt. Weitere signifikante Altersunterschiede ergaben sich nicht. Auch hinsichtlich der Schulbildung (in Jahren) existierten keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede, wobei die jungen Probanden aber eine tendenziell höhere und längere Schulbildung aufwiesen als die älteren Probanden. Bei der Belastung in dem psychiatrischen Fragebogen *Beck-Depressions-Inventar BDI II* (Hautzinger et al., 1995) zeigte die Gruppe der älteren, gesunden Kontrollprobanden einen signifikant höheren Wert als die Gruppe der jungen, gesunden Probanden. Da sich die Werte im *BDI II* jedoch bei allen experimentellen Gruppen auf einem insgesamt sehr niedrigen Niveau befanden und deutlich unterhalb des gewählten Cut-off-Werts lagen, ist nicht davon auszugehen, dass der Faktor „Depressivität“ die Testleistungen der Probanden in bedeutsamer Weise beeinflusste. In der neuropsychologischen Testbatterie *CERAD-NP* (Morris et al., 1989), die mit allen älteren Studienteilnehmern durchgeführt wurde und deren Testprofil ein wichtiges Ein- bzw. Ausschlusskriterium für die

Studienteilnahme darstellte, unterschied sich die Großgruppe der aMCI-Patienten in allen Gedächtnissubtests bzw. -variablen sowie auch in allen übrigen Subtests signifikant von der Großgruppe der älteren, gesunden Probanden. Aufgrund dieser durch die *CERAD-NP* objektivierten signifikanten Unterschiede im kognitiven Leistungsniveau ist sichergestellt, dass sich die Großgruppe der gesunden älteren Studienteilnehmer und die Großgruppe der aMCI-Patienten hinsichtlich des kognitiven Status ausreichend voneinander unterschieden. Hingegen waren innerhalb der beiden gesunden, älteren Probandengruppen und der beiden aMCI-Gruppen in allen Subtests der *CERAD-NP* keine signifikanten Unterschiede zwischen Trägern des ApoE epsilon4 Allels und Probanden, die dieses Allel nicht besaßen, beobachtbar.

Zusammenfassend ist aufgrund der Charakteristika der experimentellen Gruppen sowie der verwendeten Methoden (z.B. nonparametrische Kovarianzanalyse, um mögliche störende Einflüsse des Faktors „Alter“ kontrollieren zu können) davon auszugehen, dass die gefundenen Unterschiede zwischen den Probandengruppen hinsichtlich neuropsychologischer Funktionen sowie auf neurofunktioneller und neurostruktureller Ebene nicht durch konfundierende Variablen verursacht werden, sondern tatsächlich Unterschiede, die durch normale und pathologische Alterungsprozesse sowie den genetischen Status bedingt sind, widerspiegeln.

#### **4.1.2 Neuropsychologische Testbatterie**

##### **4.1.2.1 Visuoperzeption**

Im *Benton Facial Recognition Test* (Benton et al., 1978), welcher die Fähigkeit untersucht, Fotografien unbekannter menschlicher Gesichter zu identifizieren und unterscheiden zu können, ohne Gedächtnisleistungen mit einzubeziehen, zeigte sich lediglich ein Effekt gesunder Alterungsprozesse, der sich dahingehend äußerte, dass die jungen, gesunden Probanden signifikant bessere Werte erzielten als die älteren, gesunden Probanden. Hingegen schnitt die Gruppe der aMCI-Patienten nicht signifikant schlechter ab als die Gruppe der älteren, gesunden Probanden. Zudem war kein differentieller Effekt des genetischen Status beobachtbar.

Die gefundenen Ergebnisse bestätigen die Hypothese 1a) (vgl. Punkt 1.4), der zufolge visuoperzeptive Fähigkeiten durch gesunde Alterungsprozesse beeinträchtigt werden. Hingegen wird die Hypothese 1b), dass aMCI-Patienten im Bereich visuoperzeptiver Fähigkeiten verglichen mit gesunden Kontrollpersonen ähnlichen Alters subtile Defizite aufweisen, durch die Ergebnisse der vorliegenden Studie nicht bestätigt. Dieser Befund deutet

zudem darauf hin, dass die Beeinträchtigungen der aMCI-Patienten bei Tests zum Erkennen und Benennen berühmter Personen nicht durch perzeptuelle Defizite bedingt sind, sondern aus Störungen im Bereich semantischer Gedächtnisfunktionen oder des Namenabrufs resultieren und bestätigt somit aktuelle Vermutungen (z.B. von Dudas et al., 2005 oder Werheid & Clare, 2007) über die Ursachen dieser Defizite. Übertragen auf die Theorie der Gesichterverarbeitung von Bruce und Young (1986; vgl. Punkt 1.3.1.1) bedeutet dies, dass bei aMCI-Patienten keine Veränderung innerhalb der Gesichter-Rekognitions-Einheiten auftritt, welche für die strukturelle Enkodierung der präsentierten Gesichter verantwortlich sind, sondern dass entweder berühmte Personen nicht als solche erkannt werden oder dass deren Namen nicht abgerufen werden können. Dies würde gemäß dem Modell von Bruce und Young (1986) entweder einer Störung im Bereich der sogenannten „Personen-Identitätsknoten“, welche den semantischen identitätsspezifischen Personencode beinhalten, gleichkommen oder einer Blockade des Namensabrufs, für den laut Bruce und Young ein übergeordnetes kognitives Gedächtnissystem zuständig ist. Dass sich kein differentieller Effekt des ApoE-Genotyps zeigt, spricht für Hypothese 1c), nach der sich der Effekt des genetischen Status – falls überhaupt – vor allem bei episodischen Gedächtnisleistungen sowie im Bereich höherer Aufmerksamkeitsfunktionen zeigt.

#### 4.1.2.2 Verbale und nonverbale Gedächtnisaufgaben

Im Bereich des episodischen Gedächtnisses manifestierte sich vor allem der Einfluss des kognitiven Status, was bedeutet, dass die Gruppe der aMCI-Patienten verglichen mit der Gruppe der älteren, gesunden Kontrollprobanden in allen durchgeführten Gedächtnisaufgaben signifikant schlechtere Leistungen erbrachte. Die Defizite traten dabei gleichermaßen bei verbalen und nonverbalen Testverfahren auf, betrafen sowohl die Rekognition der Gedächtnisinhalte als auch den freien Abruf und den Abruf mit Hinweisreizen. Die Befunde sind somit kongruent mit aktuellen Forschungsergebnissen (z.B. Belleville et al., 2008).

Hingegen war der Effekt gesunder Alterungsprozesse sowie des genetischen Status nur schwach ausgeprägt. So waren die älteren, gesunden Probanden gegenüber den jungen, gesunden Probanden lediglich beim ersten Lerndurchgang des *Gesichter-Namen-Lerntests GNL* (Schuri & Benz, 2000) signifikant beeinträchtigt, bei dem die Enkodierung der präsentierten Gesichter-Namen-Assoziationen erforderlich war. Dieses Ergebnis stimmt mit den Befunden aktueller Studien (z.B. Friedman et al., 2007) überein, welche postulieren, dass die Abnahme episodischer Gedächtnisleistungen im Rahmen gesunder Alterungsprozesse vor allem durch eine gestörte Enkodierung der zu lernenden Gedächtnisinhalte bedingt ist. Bei

den übrigen gedächtnisbezogenen Testparametern existierten hingegen nur geringfügige, statistisch nicht signifikante Gruppenunterschiede, wobei die Gruppe der älteren, gesunden Probanden teilweise sogar bessere Gedächtnisleistungen erbrachte als die Gruppe der jungen, gesunden Probanden.

Der Einfluss des genetischen Status zeigte sich dahingehend, dass innerhalb der Gruppe der gesunden älteren Kontrollpersonen die Probanden mit Genotyp ApoE epsilon3 beim *Topographical Recognition Memory Test* (Warrington, 1996), der das nonverbale episodische Gedächtnis für komplexe visuelle Szenen untersucht, eine signifikant schlechtere Leistung erbrachten als die Probanden mit Genotyp ApoE epsilon4. Bezüglich der übrigen Testverfahren ergab sich ein inkonsistentes Bild, da sowohl innerhalb der Kontroll- als auch innerhalb der Patientengruppe Personen mit dem genetischen Risikofaktor ApoE epsilon4 in manchen Verfahren in geringfügiger, statistisch nicht signifikanter Weise besser oder schlechter abschnitten als Personen ohne diesen Risikofaktor.

Die Befunde im Bereich des verbalen und nonverbalen episodischen Gedächtnisses bestätigen die Hypothesen 1a) sowie 1b), denen zufolge gesunde sowie pathologische Alterungsprozesse einen Einfluss auf die Leistungsfähigkeit bei episodischen Gedächtnisaufgaben haben. Allerdings muss betont werden, dass der Einfluss gesunder Alterungsprozesse im Gegensatz zu pathologischen Altern nur schwach ausgeprägt war, da lediglich bei einem der verwendeten Testverfahren ein signifikanter Effekt beobachtbar war, wohingegen die aMCI-Patienten in sämtlichen Verfahren Beeinträchtigungen zeigten. Die Hypothese 1c), nach der Personen mit dem Genotyp ApoE epsilon4 schlechtere Leistungen im Bereich des episodischen Gedächtnisses aufweisen als Personen ohne diesen genetischen Risikofaktor, bestätigte sich – zumindest im Rahmen der vorliegenden Studie – nicht, da bis auf den *Topographical Recognition Memory Test* (Warrington, 1996), bei dem die gesunden, älteren Kontrollprobanden mit dem genetischen Risikofaktor ApoE epsilon4 unerwartet besser abschnitten als die kognitiv unauffälligen epsilon3-Träger, keine signifikanten Gruppenunterschiede beobachtbar waren. Auf die Tatsache, dass sogenannte „asymptomatische“ epsilon4-Träger keine signifikant schlechteren Gedächtnisleistungen erbringen als epsilon3-Träger, deuten bereits mehrere neuropsychologische Studien (z.B. Jorm et al., 2007) hin. Der erwähnte signifikante Unterschied ist möglicherweise durch die Tatsache erklärbar, dass auch innerhalb der Gruppe der gesunden, älteren Kontrollprobanden Personen mit Genotyp ApoE epsilon4 tendenziell jünger waren als Personen mit Genotyp ApoE epsilon3, auch wenn dieser Altersunterschied statistisch nicht signifikant war. Weiterhin ist der Einfluss psychologischer Faktoren (z.B. Motivation) denkbar. So wies ein

deutlich höherer Prozentsatz von Studienteilnehmern mit dem Genotyp ApoE epsilon4 eine familiäre Vorbelastung auf (vgl. Punkt 2.1.2.1) und viele Probanden waren beispielsweise in die Pflege eines demenzkranken Elternteils involviert. Deshalb war die Studienteilnahme bei diesen Personen aufgrund der Befürchtung, möglicherweise selbst an einer Alzheimer-Demenz zu erkranken oder bereits erkrankt zu sein, angstbesetzt und sie waren motivierter, bei der neuropsychologischen Testung gute Testergebnisse zu erzielen, um so die Wahrscheinlichkeit, dass klinisch relevante Gedächtnisprobleme diagnostiziert wurden, möglichst gering zu halten.

#### 4.1.2.3 Aufmerksamkeitsleistungen und Arbeitsgedächtnis

Bezüglich des Einflusses gesunden Alterns zeigte sich bei den Subtests „Alertness“, „Arbeitsgedächtnis“ und „Flexibilität nonverbal“ der computergestützten *Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung TAP* (Zimmermann & Fimm, 2002) folgendes Muster: die jungen, gesunden Probanden benötigten bei allen Aufgaben deutlich weniger Zeit als die älteren, gesunden Probanden, machten jedoch bei den Tests „Arbeitsgedächtnis“ sowie „Flexibilität nonverbal“ mehr Fehler. Allerdings waren die beschriebenen Gruppenunterschiede nur bei dem Subtest „Flexibilität nonverbal“, welcher die Parameter „kognitive Flexibilität“ sowie „Umstellungsfähigkeit“ („switching“) untersucht, statistisch signifikant. Die genannten Befunde spiegeln möglicherweise die altersabhängige Verwendung unterschiedlicher kognitiver Strategien wider. Während die jungen, gesunden Probanden tendenziell schneller reagierten und damit einhergehend ein höheres Risiko für fehlerhafte Reaktionen in Kauf nahmen, bearbeiteten die älteren, gesunden Probanden die Aufgaben sorgfältiger und überlegten länger, was zu geringeren Fehlerprozentsätzen und längeren Reaktionszeiten führte.

Hingegen beeinflussten pathologische Alterungsprozesse die Testleistungen in folgender Weise: die Großgruppe der aMCI-Patienten wies bei allen *TAP*-Subtests deutlich längere Reaktionszeiten sowie bei den Tests „Arbeitsgedächtnis“ und „Flexibilität nonverbal“ zudem deutlich höhere Fehlerraten auf als die Großgruppe der gesunden, älteren Kontrollpersonen. Diese Gruppenunterschiede waren allerdings nur bei den Parametern des Subtests „Flexibilität nonverbal“ statistisch signifikant.

Der genetische Status hingegen beeinflusste die Testleistungen nur schwach und äußerte sich dahingehend, dass die Gruppe der aMCI-Patienten mit dem Genotyp ApoE epsilon3 signifikant mehr Zeit brauchte, um auf die Stimuli bei der Bedingung „Wechsel“ des Subtests „Flexibilität nonverbal“ zu reagieren als die Gruppe der aMCI-Patienten mit dem

Genotyp ApoE epsilon4. Bei allen anderen erhobenen Parametern waren die Ergebnisse inkonsistent und es ergaben sich keine statistisch signifikanten Auswirkungen des ApoE-Genotyps.

Die beschriebenen Befunde bestätigen teilweise die unter Punkt 1.4 aufgestellten Hypothesen. So manifestierten sich die Effekte gesunder sowie pathologischer Alterungsprozesse in der vorliegenden Studie am stärksten bei höheren Aufmerksamkeitsfunktionen, wohingegen bei basalen Aufmerksamkeitsprozessen wie der motorischen Reaktion auf visuell dargebotene Stimuli im Rahmen des Subtests „*Alertness*“ sowie bei Arbeitsgedächtnisleistungen Gruppenunterschiede beobachtbar waren, welche aber nicht statistisch signifikant wurden. Die Unterschiede zwischen den Gruppen der jungen, gesunden und der älteren, gesunden Probanden hinsichtlich der Leistungen im Subtest „*Alertness*“ waren entgegen der, in Hypothese 1a) enthaltenen, Annahme möglicherweise nicht signifikant aufgrund der hohen Varianz der Antwortlatenzen innerhalb der Gruppe der älteren Kontrollprobanden. Für diese Vermutung spricht auch der Befund, dass die interindividuelle Variabilität der Reaktionszeiten im Alter deutlich zunimmt (Fozard et al., 1994). Die Tatsache, dass es hinsichtlich des Subtests „*Alertness*“ keine signifikanten Gruppenunterschiede zwischen den älteren Kontrollprobanden und den aMCI-Patienten gibt, spricht für Hypothese 1 b), der zufolge aMCI-Patienten vor allem bei höheren Aufmerksamkeitsfunktionen wie beispielsweise der kognitiven Flexibilität beeinträchtigt sind, wohingegen basale Aufmerksamkeitsaspekte weitgehend intakt bleiben, und steht zudem in Übereinstimmung mit den Ergebnissen mehrerer neuropsychologischer Studien (Gualtieri & Johnson, 2005; Okonkwo et al., 2008). Dass sich – im Gegensatz zu den in den Hypothesen 1a) und 1b) enthaltenen Annahmen sowie zu entsprechenden Forschungsergebnissen (z.B. Economou et al., 2007; Jenkins et al., 2000; Kirasic et al., 1996) – im Bereich des Arbeitsgedächtnisses keine signifikanten Effekte des Alters sowie des kognitiven Status zeigten, liegt möglicherweise daran, dass die gewählte Version des *TAP*-Subtests zu einfach war und sich aufgrund von sogenannten „Deckeneffekten“ keine statistisch bedeutsamen Unterschiede zwischen den experimentellen Gruppen ergaben. Dieser Befund stimmt mit aktuellen Studien (z.B. Stawski, Sliwinski & Smyth, 2006) überein, denen zufolge sich Alterseffekte im Bereich des Arbeitsgedächtnisses erst bei Aufgaben mit hohen Anforderung bemerkbar machen und nicht bei sehr einfachen Tests. Die Tatsache, dass innerhalb der Großgruppe der aMCI-Patienten die Studienteilnehmer mit dem Genotyp ApoE epsilon3 bei dem Test „*Flexibilität nonverbal*“ überraschenderweise signifikant schlechter abschnitten als die Studienteilnehmer mit dem Genotyp ApoE epsilon4 liegt möglicherweise daran, dass die Testleistungen trotz der

vorgenommenen nonparametrischen Kovarianzanalyse zur Kontrolle über die potentielle konfundierende Variable „Alter“ durch den Altersunterschied zwischen den beiden Probandengruppen beeinflusst wurden.

Die Beobachtung, dass sich bei allen genannten Gruppenvergleichen keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich einfacher Arbeitsgedächtnis- und Reaktionszeitaufgaben zeigten, lässt vermuten, dass mögliche im Rahmen des „famous faces“-Paradigmas auf Verhaltensebene auftretende Gruppenunterschiede (vgl. Punkt 4.2) nicht durch Defizite in diesen beiden Bereichen bedingt sind. Aufgrund der Tatsache, dass die aMCI-Patienten beim Test „*Flexibilität nonverbal*“ signifikant schlechter abschnitten als die älteren, gesunden Probanden, ist jedoch denkbar, dass Beeinträchtigungen der Patientengruppe beim „famous faces“-Paradigma nicht nur aus Defiziten bei der Identifikation der gezeigten berühmten und nicht berühmten Personen und gegebenenfalls deren Namensabruf resultieren. Vielmehr spiegeln möglicherweise vorhandene Gruppenunterschiede zumindest teilweise auch die reduzierte Fähigkeit der aMCI-Patienten wider, zwischen verschiedenen Versuchsbedingungen und den damit verbundenen kognitiven Anforderungen rasch hin- und herzuwechseln (sogenanntes „switching“), wie es zur adäquaten Ausführung des „famous faces“-Paradigmas im Rahmen der fMRT-Untersuchung erforderlich war.

## 4.2 Hypothesengeleitete Diskussion der Verhaltensdaten des „famous faces“-Paradigmas

Im Folgenden werden die während und unmittelbar nach der fMRT-Messung erhobenen Verhaltensdaten des „famous faces“-Paradigmas analysiert. Allgemein kann angemerkt werden, dass die im Rahmen dieses Paradigmas verwendeten Stimuli eine hohe ökologische Validität besaßen, da viele ältere Studienteilnehmer und insbesondere viele aMCI-Patienten über Probleme berichteten, die Namen von ihnen bekannten, berühmten Personen zu erinnern.

### 4.2.1 Während der fMRT-Untersuchung

Die während der fMRT-Untersuchung aufgezeichneten Verhaltensdaten sprechen dafür, dass die Versuchspersonen die verwendeten experimentellen Bedingungen adäquat ausführten, da die Prozentsätze der fehlerhaften Trials bei allen experimentellen Gruppen und Bedingungen deutlich über der Ratewahrscheinlichkeit lagen.

Die Prozentsätze der fehlerhaften Trials sowie die mittleren Antwortlatenzen spiegeln die kognitiven Anforderungen der jeweiligen experimentellen Bedingung wider. So stiegen innerhalb aller Probandengruppen beide Parameter mit zunehmender Aufgabenschwierigkeit kontinuierlich an und waren bei der visuellen Kontrollbedingung am niedrigsten und bei der Gesichtererkennungs-Bedingung am höchsten ausgeprägt. Komplementär dazu nahmen die mittleren Prozentsätze korrekter Trials sowie die Prozentsätze von Trials ohne Reaktion (sogenannte „Auslasser“) bei steigenden Anforderungen an Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsfunktionen ab. Die Prozentsätze der korrekten Trials der jungen, gesunden Kontrollprobanden befanden sich hierbei auf einem ähnlich hohen Niveau wie bei einer aktuellen fMRT-Studie von Elfgrén et al. (2006), bei der junge, gesunde Probanden ebenfalls ein Paradigma zur Erkennung berühmter Personen ausführen mussten. Die Tatsache, dass die Anzahl der „Auslasser“ mit zunehmendem Schwierigkeitsgrad deutlich zurückging, lässt vermuten, dass die fehlenden Reaktionen nicht durch eine Überforderung der Probanden infolge einer zu hohen Aufgabenschwierigkeit bedingt sind, sondern eher als eine Konsequenz mangelhafter Aufmerksamkeitsfokussierung aufgrund der geringen kognitiven Anforderungen insbesondere während der visuellen Kontrollbedingung zu interpretieren sind. Innerhalb aller Probandengruppen war der Prozentsatz der korrekten Trials während der Gesichtererkennungs-Bedingung signifikant niedriger als während der Geschlechtsklassifikations-Bedingung. Das Gleiche gilt für den Vergleich der Gesichtererkennungs- mit der visuellen Kontrollbedingung. Im Gegensatz dazu waren die mittleren Prozentsätze korrekter Trials bei der Geschlechtsklassifikations-Bedingung im Vergleich zur visuellen

Kontrollbedingung bei allen Probandengruppen mit Ausnahme der Gruppe der gesunden, älteren Probanden mit Genotyp ApoE epsilon3 nicht signifikant unterschiedlich. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass sich im Sinne eines „Deckeneffekts“ aufgrund der geringen Aufgabenschwierigkeit die Prozentsätze der korrekten Trials bei beiden Bedingungen auf einem ähnlich hohen Niveau befanden, so dass keine signifikanten Unterschiede resultierten. Bezüglich der Antwortlatenzen zeigten sich innerhalb der Probandengruppen (mit Ausnahme der Gruppe der aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon3) signifikante Unterschiede beim Vergleich der Bedingungen „Gesichtererkennung“ und „Geschlechtsklassifikation“ mit der visuellen Kontrollbedingung. Hingegen war der Vergleich der Gesichtererkennungs- mit der Geschlechtsklassifikationsbedingung hinsichtlich der zentralen Tendenz der Antwortlatenzen nur innerhalb der Gruppe der aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon4 signifikant. Bezüglich der Antwortlatenzen zeigt sich in der vorliegenden Arbeit ein vergleichbares Muster wie in der Untersuchung von Elfgrén et al. (2006), da auch hier während der Gesichtererkennungs-Bedingung die Reaktionszeiten bei der Präsentation der Gesichter berühmter Personen niedriger waren, als wenn unbekannte Personen gezeigt wurden. Ein Erklärungsversuch hierfür ist, dass während der Präsentation der Gesichter unbekannter Personen bei den Probanden eine größere Entscheidungsunsicherheit herrschte aufgrund der subjektiven Überzeugung, dass manche der unbekannt erscheinenden Personen möglicherweise berühmt sind, aber fälschlicherweise von ihnen nicht erkannt werden, was zu höheren Antwortlatenzen führte.

Bei den Vergleichen zwischen den experimentellen Gruppen manifestierte sich lediglich ein signifikanter Effekt des kognitiven Status, da die Großgruppe der älteren, gesunden Kontrollprobanden bei der Geschlechtsklassifikations-Bedingung einen signifikant höheren Prozentsatz korrekter Trials aufwies sowie in der Gesichtererkennungs-Bedingung und in der Kontrollbedingung signifikant niedrigere Antwortlatenzen zeigte als die Großgruppe der aMCI-Patienten. Weitere signifikante Gruppenunterschiede ergaben sich nicht. Insbesondere war sowohl bezüglich der Anzahl der korrekten Trials als auch bezüglich der Antwortlatenzen kein differentieller Einfluss des ApoE-Genotyps zu beobachten. Normale Alterungsprozesse beeinflussten die Leistung während des „famous faces“-Paradigmas ebenfalls nicht in bedeutsamer Weise, da die Gruppe der jungen, gesunden Probanden einen ähnlich hohen Prozentsatz korrekter Trials aufwies wie die Gruppe der älteren Kontrollprobanden. Dies deutet auch darauf hin, dass die Anforderung, die Aufmerksamkeit über einen längeren Zeitraum aufrechtzuerhalten, welche sich während der Bearbeitung des „famous faces“-Paradigmas stellte, von den älteren Kontrollpersonen ähnlich gut bewältigt

wurde wie von den jungen Probanden. Eine Erklärung hierfür ist, dass die Fähigkeit zur Aufmerksamkeitsaufrechterhaltung erst ab einem Alter von etwa siebzig Jahren signifikant abnimmt (Filley & Cullum, 1994) und die meisten Studienteilnehmer in der vorliegenden Studie deutlich jünger waren. Weiterhin bleibt zu erwähnen, dass die aMCI-Patienten nicht nur in der Geschlechtsklassifikations-Bedingung, sondern auch in der Bedingung „Gesichtererkennung“ bezogen auf die mittleren Prozentsätze korrekter Trials deutlich – wenn auch nicht statistisch signifikant – schlechter abschnitten als die Großgruppe der älteren, gesunden Kontrollprobanden, was vor allem durch den vergleichsweise hohen Prozentsatz von Auslassungsfehlern bei der aMCI-Gruppe bedingt ist. Eine mögliche Ursache für die mangelnde statistische Signifikanz ist die hohe Variabilität der gegebenen Antworten innerhalb der Gruppe der aMCI-Patienten, welche sich in den relativ hohen Standardabweichungen widerspiegelt und darauf hindeutet, dass in dieser Versuchsgruppe eine stärkere Heterogenität hinsichtlich der kognitiven Leistungsfähigkeit herrschte als in der Kontrollgruppe. Die Tatsache, dass bei der Gesichtererkennungs-Bedingung keine starken, statistisch bedeutsamen Unterschiede hinsichtlich der Performanz zwischen den experimentellen Gruppen auftraten, ist zudem zumindest teilweise darauf zurückzuführen, dass die Probanden im Rahmen des experimentellen Paradigmas während der fMRT-Untersuchung zwar versuchen sollten, bei als berühmt beurteilten Personen innerlich auch deren Namen abzurufen, jedoch per Tastendruck lediglich Vertrauheitsurteile abgeben und nicht explizit die Namen der als berühmt beurteilten Personen nennen mussten. Die Ergebnisse mehrerer Studien (z.B. Estevez-Gonzalez et al., 2004 b; Thompson et al., 2002; Vogel et al., 2005) sprechen jedoch dafür, dass aMCI-Patienten vor allem Defizite beim Namensabruf aufweisen, wohingegen das Erkennen bekannter Personen basierend auf Vertrauheitsurteilen – wie es während der fMRT-Untersuchung erforderlich war – weitgehend intakt erscheint.

Hinsichtlich der Antwortlatenzen ergab sich folgendes Bild: die Gruppe der jungen, gesunden Probanden benötigte für den Tastendruck bei allen drei experimentellen Bedingungen deutlich weniger Zeit als die Gruppe der älteren, gesunden Kontrollpersonen, wobei diese Gruppe wiederum schnellere Reaktionen aufwies als die Gruppe der aMCI-Patienten. Die genannten Unterschiede wurden jedoch lediglich für den Vergleich der älteren Kontrollprobanden mit den aMCI-Patienten während der Gesichtererkennungs- und der visuellen Kontrollbedingung statistisch signifikant. Der Befund, dass zwischen den Gruppen der gesunden, älteren Kontrollprobanden und der aMCI-Patienten statistisch gesehen bei der Gesichtererkennungs-Bedingung keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der zentralen

Tendenz der Prozentsätze korrekter Trials bestehen, wobei die aMCI-Patienten aber signifikant höhere Antwortlatenzen aufweisen, kann als Beleg dafür interpretiert werden, dass bei den aMCI-Patienten während der Präsentation der Gesichter berühmter und nicht berühmter Personen eine stärkere Antwortunsicherheit bestand, welche dazu führte, dass sie tendenziell länger überlegten bevor sie – in den meisten Fällen korrekt – antworteten.

Die Tatsache, dass während der Gesichtererkennungs-Bedingung keine signifikanten Gruppenunterschiede hinsichtlich der Prozentsätze korrekter Trials sowie der Antwortlatenzen zwischen den Gruppen der jungen und älteren gesunden Probanden sowie zwischen den Subgruppen mit und ohne den genetischen Risikofaktor ApoE epsilon4 auftraten, legt die Vermutung nahe, dass mit der Rekognition berühmter Personen assoziierte Gruppenunterschiede in der Hirnaktivierung während der Durchführung des „famous faces“-Paradigmas nicht auf unterschiedliche Ausgangsbedingungen im Sinne statistisch bedeutsamer Leistungsunterschiede zwischen den genannten Probandengruppen zurückgeführt werden können, sondern tatsächlich den Einfluss normaler Alterungsprozesse oder des genetischen Status widerspiegeln. Hingegen ist davon auszugehen, dass sich die zwischen den Gruppen der älteren, gesunden Probanden und der aMCI-Patienten existierenden Unterschiede bezüglich der Performanz im „famous faces“-Paradigma auch auf neurofunktionellem Niveau manifestieren.

#### **4.2.2 Im Anschluss an die fMRT-Untersuchung**

Bei dem Verhaltensexperiment im Anschluss an die fMRT-Untersuchung lagen die Prozentsätze korrekt benannter berühmter Personen bei allen experimentellen Gruppen ähnlich wie bei den Verhaltensdaten während der fMRT-Messung (vgl. Punkt 4.2.1) deutlich über der Ratewahrscheinlichkeit. Auf statistischer Ebene manifestierte sich auch hier nur der Einfluss des kognitiven Status. So erinnerte die Großgruppe der gesunden, älteren Kontrollprobanden einen signifikant höheren Prozentsatz von Namen berühmter Personen korrekt als die Großgruppe der aMCI-Patienten. Hingegen zeigte sich kein negativer Effekt gesunder Alterungsprozesse, da die Gruppe der jungen, gesunden Probanden sogar eine tendenziell, jedoch statistisch nicht signifikante, schlechtere Leistung beim Namensabruf erbrachte als die Gruppe der älteren, gesunden Probanden. Auch der ApoE-Genotyp hatte keinen nennenswerten Einfluss auf die Performanz der Studienteilnehmer.

Die genannten Ergebnisse bestätigen die unter Punkt 1.4 aufgestellten Hypothesen 1a) und 1b). Gemäß Hypothese 1a) sollte sich aufgrund der Tatsache, dass die Wiedererkennung berühmter Personen eine semantische Gedächtnisfunktion und somit eine über die

Lebensspanne weitgehend stabile, sogenannte „kristallisierte“ kognitive Fähigkeit darstellt, keine altersassoziierte Leistungsminderung zeigen. Die Beobachtung, dass die jungen, gesunden Probanden sogar geringfügig schlechter abschnitten als die älteren, gesunden Kontrollprobanden, macht zudem deutlich, dass die verwendeten Gesichterstimuli hinsichtlich ihrer Bekanntheit in der vorliegenden Arbeit so ausgewählt wurden, dass keine Verzerrung zugunsten einer bestimmten Altersgruppe auftrat, sondern darauf geachtet wurde, dass die Stimuli in den Gruppen der jungen und älteren Studienteilnehmer gleichermaßen bekannt waren. Die Verhaltensdaten sind weiterhin kongruent mit Hypothese 1b), welche besagt, dass aMCI-Patienten nicht nur bei episodischen, sondern auch bei semantischen Gedächtnisleistungen wie dem Erkennen und Benennen der Gesichter berühmter Personen gegenüber kognitiv unauffälligen Personen vergleichbaren Alters signifikant beeinträchtigt sind. Dieses Ergebnis stimmt zudem mit den Befunden mehrerer, aktueller neuropsychologischer Studien (Ahmed, Arnold, Thompson, Graham & Hodges, 2008; Joubert et al., 2008; Thompson, Graham, Patterson, Sahakian & Hodges, 2002; Vogel, Gade, Stokholm & Waldemar, 2005) überein, denen zufolge das Wissen über berühmte Personen besonders vulnerabel gegenüber pathologischen Alterungsprozessen und deshalb bereits in präklinischen Stadien einer Alzheimer-Demenz, wie sie durch das hypothetische Konstrukt der aMCI abgebildet werden, beeinträchtigt ist.

Der Befund, dass kein differentieller Effekt des ApoE-Genotyps beobachtbar war, steht in Einklang mit mehreren aktuellen, neuropsychologischen Untersuchungen (z.B. Estevez-Gonzalez et al., 2004 a; Jorm et al., 2007; Kleiman et al., 2006), bei denen sich sowohl bei kognitiv unauffälligen, sogenannten „asymptomatischen“ Genträgern als auch bei aMCI-Patienten ebenfalls kein signifikanter Effekt des ApoE-Genotyps auf die kognitive Leistungsfähigkeit zeigte.

### 4.3 Hypothesengeleitete Diskussion der fMRT-Daten

#### 4.3.1 „Within group“-Daten

##### 4.3.1.1 Kortikale Aktivierung während der Gesichtererkennungs-Bedingung

Während der Gesichtererkennungs-Bedingung, bei der die gezeigten Personen explizit hinsichtlich ihrer Berühmtheit beurteilt und gegebenenfalls auch deren Namen abgerufen werden sollten, waren bei der Gruppe der jungen, gesunden Probanden multiple kortikale Areale aktiviert, welche klassische Gesichtsareale wie die sogenannte „fusiform face area“ (Kanwisher et al., 1997) und die „occipital face area“ (Halgren et al., 1999; Rossion et al., 2003) beinhalteten, was für die Validität des verwendeten experimentellen Paradigmas spricht. Im Folgenden wird detailliert auf die im Rahmen der jeweiligen Kontraste aktivierten Hirnareale eingegangen. Dies geschieht exemplarisch nur für die Gruppe der jungen, gesunden Versuchspersonen, da davon auszugehen ist, dass sich die aus den „within group“-Analysen resultierenden kortikalen Aktivierungsmuster bei allen Probandengruppen zumindest ähnlich darstellen. Aktivierungsunterschiede zwischen den experimentellen Gruppen werden unter Punkt 4.3.2 ausführlich diskutiert. Für eine genaue Beschreibung der verwendeten Trialabschnitte sei auf Punkt 2.4.2.2 a) verwiesen.

Wie bereits unter Punkt 2.4.2.2 c) ausführlich dargestellt, treten bei sogenannten „First-Order“-Kontrasten, bei denen ein Vergleich der Experimental- mit der Kontrollbedingung erfolgt und bei denen sich Kontroll- und Experimentalbedingung aufgrund der geringen kognitiven Anforderungen in der Kontrollbedingung hinsichtlich vieler Komponenten unterscheiden, meist ausgedehnte Aktivierungen in multiplen Kortexarealen auf. Im vorliegenden fMRT-Experiment waren die Stimuli der visuellen Kontrollbedingung, nämlich unkenntlich gemachte Gesichter („scrambled faces“), lediglich bezogen auf „low-level“ Merkmale (z.B. Helligkeit, Kontrast, Farbverteilung, räumliche Frequenzverteilung) mit den Stimuli der Gesichtererkennungs-Bedingung vergleichbar, wohingegen sich die beiden Bedingungen hinsichtlich „high-level“ Merkmalen (z.B. Form) der verwendeten Stimuli als auch hinsichtlich der kognitiven und motivationalen Anforderungen deutlich unterscheiden. Um eine differenziertere Analyse der funktionellen Charakteristika einzelner Hirnregionen vornehmen zu können, wurden deshalb zusätzlich zu den beiden bereits erwähnten Kontrasten sogenannte „Second-Order“-Kontraste berechnet. Unter „Second-Order“-Kontrasten werden Vergleiche zwischen unterschiedlichen Trialabschnitten zwischen oder innerhalb der verschiedenen experimentellen Bedingungen verstanden. Sie erlauben eine differenziertere Analyse als die „First-Order“-Kontraste, da sich hier die miteinander

vergleichenen Trialabschnitte nur hinsichtlich spezifischer Komponenten (z.B. expliziter versus impliziter Abruf von Gedächtnisinhalten) unterscheiden.

Bei dem „First-Order“-Kontrast „GE\_berühmt“ > „KB\_Stimuli“ wurde ein Vergleich des Trialabschnitts, während dessen in der Gesichtererkennungs-Bedingung die Präsentation der Gesichter der berühmten Personen erfolgte, mit einem geeigneten Abschnitt der visuellen Kontrollbedingung vorgenommen, so dass im Rahmen dieses Kontrastes der Fokus sowohl auf Arealen lag, welche an Gesichterverarbeitung beteiligt sind, als auch auf Arealen, die für den Abruf semantischer Gedächtnisinhalte wie dem Abruf der Namen der gezeigten berühmten Personen verantwortlich sind. Es ergaben sich innerhalb der Gruppe der jungen, gesunden Probanden signifikante Aktivierungsunterschiede im Bereich des medialen Gyrus frontalis (BA 9/8), bilateral im Gyrus frontalis inferior (BA 47), bilateral im Gyrus fusiformis (BA 32/37), im rechten Gyrus temporalis inferior (BA 37) sowie im rechten Gyrus occipitalis inferior (BA 18). Zudem waren Areale im Bereich des Cerebellums (Vermis) sowie des Thalamus bei der Gesichtererkennungs-Bedingung signifikant stärker aktiviert als bei der Kontrollbedingung. Im MTL zeigten sich signifikante Aktivierungen in den folgenden Regionen: ein linkshemisphärisches Areal (BA 27) am Übergang des Hippocampus zum Gyrus parahippocampalis, ein weiteres linkshemisphärisches Areal (BA 28) im Bereich des Gyrus parahippocampalis und der Amygdala sowie der rechte Gyrus parahippocampalis (BA 29). Basierend auf bisherigen Studien (z.B. Haxby et al., 2002) ist davon auszugehen, dass die Aktivierungen im Gyrus fusiformis sowie im Gyrus occipitalis inferior die Aktivierung klassischer mit Gesichterverarbeitung assoziierter Kortexareale, nämlich der „fusiform face area“ und der „occipital face area“ widerspiegeln. Der mediale Gyrus frontalis (BA 9/8) wird in mehreren Untersuchungen mit metakognitiven Aspekten in Verbindung gebracht (Chua, Schacter & Sperling, 2008; Ridderinkhof, Ullsperger, Crone & Nieuwenhuis, 2004; Shimamura, 2000). So postulierte Shimamura bereits im Jahr 2000, dass die genannte Kortexregion an metakognitiven Regulationsprozessen beteiligt ist. Unter Metakognition versteht man nach Shimamura (2000) die bewusste und willentliche Überwachung, Bewertung und Kontrolle der eigenen Gedanken, Erinnerungen und Handlungen. Die Tatsache, dass Metakognition mit kognitiven Prozessen wie Aufmerksamkeitsfokussierung, Entscheidungsunsicherheit / Antwortkonflikten, Fehlerentdeckung und -korrektur, inhibitorischer Kontrolle sowie emotionaler Regulationsfähigkeit assoziiert wird, verdeutlicht den engen Zusammenhang zwischen metakognitiven Prozessen und exekutiven Funktionen. Einen wichtigen Bestandteil der Metakognition bildet das „Metagedächtnis“. Hiermit sind die Bewertung eigener Gedächtnisprozesse (z.B. sogenanntes „tip-of-the-tongue“-Phänomen,

Gefühl von Vertrautheit) sowie die bewusste Verwendung von Gedächtnisstrategien zur Steigerung der eigenen Gedächtnisleistung gemeint (Chua et al., 2008). Es ist davon auszugehen, dass im Rahmen der Gesichtererkennungs-Bedingung die Beurteilung der Berühmtheit der präsentierten Personen und der interne Namensabruf mit den beschriebenen metakognitiven Prozessen einhergehen, welche sich in einer signifikanten Aktivierung des medialen Gyrus frontalis widerspiegeln. Diese Vermutung wird durch die Beobachtung gestützt, dass auf Verhaltensebene bei der Gesichtererkennungs-Bedingung im Vergleich zur Kontrollbedingung signifikant längere Reaktionszeiten auftreten, welche möglicherweise aus Entscheidungsunsicherheit, Antwortkonflikten und der Bewertung eigener Gedächtnisprozesse im Zusammenhang mit den bei dieser Bedingung geforderten Berühmtheitsurteilen resultieren. Die Aktivierung im Gyrus frontalis inferior (BA 47) kann auf unterschiedliche Weise interpretiert werden. Wie bereits unter Punkt 1.3.2.1 erwähnt, deuten mehrere Studien darauf hin, dass der Gyrus frontalis inferior möglicherweise den Endpunkt der für Objekterkennung zuständigen ventralen visuellen Bahn darstellt und an der Identifikation individueller Gesichter sowie dem Abruf zugehöriger semantischer Informationen aus dem Gedächtnis wie beispielsweise den Namen der gezeigten Personen beteiligt ist. So trat in einer Studie von Pourtois et al. (2005), welche die Auswirkung von Priming-Effekten, d.h. der wiederholten Darbietung von verschiedenen, jeweils aus unterschiedlichen räumlichen Perspektiven abgebildeten berühmten Gesichtern, auf die Stärke der Aktivierung in gesichtsspezifischen Hirnarealen untersuchte, folgende funktionelle Dissoziation auf: während die wiederholte Präsentation desselben, aus unterschiedlichen Perspektiven aufgenommenen Gesichts zu einer Aktivierungsabnahme im Gyrus frontalis inferior führte, zeigte sich im Gyrus fusiformis kein derartiger Effekt. Pourtois et al. (2005) interpretierten diesen Befund dahingehend, dass der Gyrus fusiformis auf einer niedrigen Ebene der ventralen Verarbeitungsbahn lokalisiert und vor allem an der perzeptuellen Analyse beteiligt ist, so dass unterschiedliche Aufnahmen desselben Gesichts zu keinem Priming-Effekt im Sinne einer Aktivitätsabnahme führen, da sich diese trotz gleichbleibender Identität auf perzeptueller Ebene bedeutsam unterscheiden. Hingegen werden im Gyrus frontalis inferior abstraktere Identitätsinformationen verarbeitet und damit zusammenhängend unterschiedliche perspektivische Abbildungen desselben Gesichts zu einer ganzheitlichen perzeptuellen Repräsentation integriert, was sich in der Tatsache widerspiegelt, dass hier eine wiederholte Darbietung zu dem beschriebenen Priming-Effekt führt. In einer aktuellen funktionellbildgebenden Studie (Goldberg, Perfetti, Fiez & Schneider, 2007) trat im Gyrus frontalis inferior zudem signifikante Aktivierung beim Abruf abstrakten semantischen Wissens auf.

Badre und Wagner (2007) postulieren deshalb, dass der Gyrus frontalis inferior beim Abruf semantischer Gedächtnisinhalte mit Arealen des medialen Temporallappens (Gyrus parahippocampalis, Hippocampus) interagiert und an der Steuerung der Abrufprozesse beteiligt ist, indem gezielt diejenigen Gedächtnisinhalte abgerufen werden, die für die adäquate Ausführung der jeweils zu bewältigenden Aufgabe bzw. Handlung wesentlich sind. Ein aktueller Artikel von Morin und Michaud (2007) legt außerdem die Vermutung nahe, dass der linke Gyrus frontalis inferior auch im Zusammenhang mit der Verwendung sogenannter „inner speech“, d.h. einer nur auf mentaler Ebene ablaufenden Verbalisierung gedanklicher Abläufe, aktiviert wird, wie sie in der vorliegenden Arbeit durch die Instruktion, gedanklich die Namen der als berühmt beurteilten Personen abzurufen ohne diese jedoch laut auszusprechen, herbeigeführt wird. Die mit der Gesichtererkennungs-Bedingung assoziierte Aktivierung im Bereich des Gyrus temporalis inferior (BA 37), der Amygdala sowie des Cerebellums wurde bereits in mehreren fMRT-Studien beschrieben (z.B. Bernard et al., 2004; Elfgren et al., 2006). Die Aktivierung des Gyrus temporalis inferior spiegelt hierbei die Aktivierung der ventralen, für Objekterkennung zuständigen visuellen Verarbeitungsbahn wider. Die Amygdala spielt eine Rolle bei der Verarbeitung und Bewertung emotional relevanter Stimuli, wie sie durch die Gesichter der präsentierten berühmten Personen dargestellt werden (Gobbini & Haxby, 2007). Die präzise Rolle des Cerebellums bei der Gesichtererkennung ist bis zum jetzigen Zeitpunkt unklar (Bernard et al., 2004). Die Aktivierung des Hippocampus und des Gyrus parahippocampalis bestätigt die Befunde mehrerer fMRT-Studien (z.B. Bernard et al., 2004; Denkova, Botzung & Manning, 2006; Douville et al., 2005; Elfgren et al., 2006), denen zufolge die beiden genannten Kortexregionen nicht nur an episodischen, sondern auch an semantischen Gedächtnisleistungen beteiligt sind. Auf die differentielle Rolle des Hippocampus und des Gyrus parahippocampalis beim Abruf semantischer Gedächtnisinhalte wird unter Punkt 4.3.1.3 näher eingegangen.

Bei dem „First-Order“-Kontrast „GE\_nichtberühmt“ > „KB\_Stimuli“ erfolgte ein Vergleich des Trialabschnitts, während dessen in der Gesichtererkennungs-Bedingung die Präsentation der Gesichter der unbekannten Personen erfolgte, mit einem geeigneten Abschnitt der visuellen Kontrollbedingung. Aufgrund der Tatsache, dass bei diesem Kontrast lediglich Trials in die Analyse einfließen, bei denen unbekannte Personen gezeigt wurden, ist davon auszugehen, dass dieser Kontrast keine semantische Gedächtniskomponente beinhaltet, sondern ausschließlich Hirnareale aktiviert werden, die für Gesichterverarbeitung zuständig sind. Während der Darbietung der Gesichter der unbekannten Personen war ein kortikales

Netzwerk aktiviert, das den medialen Gyrus frontalis (BA 8), den rechten Gyrus frontalis inferior (BA 47), den rechten Gyrus fusiformis (BA 37), den rechten Gyrus occipitalis inferior und medius (beide BA 19) sowie den rechten Gyrus lingualis (BA 18) umfasste. Hingegen trat keine signifikante Aktivierung in den Arealen des MTL auf, was für die Vermutung spricht, dass der vorliegende Kontrast keine Gedächtniskomponente beinhaltet. Auf die funktionellen Charakteristika der meisten erwähnten Hirnregionen wurde bereits ausführlich eingegangen. Der Befund, dass die Amygdala nicht signifikant aktiviert war, ist möglicherweise dadurch erklärbar, dass die Gesichter berühmter Personen zu stärkeren emotionalen Reaktionen führen als die Gesichter unbekannter Personen, denen man eher emotional neutral gegenüber steht. Aktivierung im Gyrus lingualis (BA 18) im Zusammenhang mit Gesichterverarbeitung wurde bereits in mehreren fMRT-Studien (z.B. Bernard et al., 2004; Denkova et al., 2006) beobachtet, wobei seine genaue Rolle bis jetzt unklar ist. Aufgrund der räumlichen Nähe zum Gyrus fusiformis ist jedoch anzunehmen, dass der Gyrus lingualis ebenfalls an der perzeptuellen Analyse der präsentierten Gesichter beteiligt ist.

Der „Second-Order“-Kontrast „GE\_berühmt“ > „GE\_nichtberühmt“ erlaubt eine selektive Analyse der Hirnregionen, die während der Gesichtererkennungs-Bedingung durch die Präsentation der berühmten Personen und die damit verbundenen Gedächtnisprozesse (z.B. Namensabruf) signifikant stärker aktiviert werden als durch die Präsentation unbekannter Personen, wobei die rein perzeptuellen Anforderungen bei der Verarbeitung der Gesichter berühmter und unbekannter Personen vergleichbar sind. Der genannte Kontrast aktivierte ausgedehnte Kortexareale, darunter den linken Gyrus frontalis superior und medius (BA 6 und 8), zwei distinkte Areale im Bereich des linken Gyrus frontalis inferior (BA 47/38 und BA 9/6), den rechten Gyrus temporalis superior und medius (BA 22 und 21/38), multiple linkshemisphärische posteriore Regionen einschließlich des Gyrus occipitalis medius (BA 19), des linken Gyrus fusiformis (BA 37) und des Gyrus temporalis inferior (BA 39), bilateral den Precuneus (BA 23 und 19/39) und den Gyrus cinguli (BA 24/32 und 31) sowie ein Areal im Cerebellum. Insgesamt ähnelt das Muster der kortikalen Aktivierung dem Aktivierungsmuster, das während des „First-Order“-Kontrastes „GE\_berühmt“ > „KB\_Stimuli“ auftrat, weshalb im Folgenden nur noch auf die Kortexregionen eingegangen wird, welche im Rahmen des Kontrastes „GE\_berühmt“ > „GE\_nichtberühmt“ erstmalig eine signifikante Aktivierung zeigten. Die Aktivierungen im präfrontalen Kortex sowie im Precuneus können durch die während des Trialabschnittes „GE\_berühmt“ stattfindenden Gedächtnisprozesse erklärt werden. So deuten die Ergebnisse mehrerer Studien (z.B. Burgess,

Maguire, Spiers & O’Keefe, 2001; Cavanna & Trimble, 2006; Gobbini & Haxby, 2007) darauf hin, dass der Precuneus beim Abruf von Gedächtnisinhalten aus dem Langzeitgedächtnis aktiviert wird, wie es in der vorliegenden Studie durch die Instruktion, innerlich die Namen der als berühmt beurteilten Personen abzurufen, der Fall war. Allerdings muss kritisch angemerkt werden, dass der Precuneus vor allem mit dem Abruf von episodischen Gedächtnisinhalten in Verbindung gebracht wird. Eine mögliche Erklärung für die im Rahmen der vorliegenden Studie gefundene Aktivierung des Precuneus im Zusammenhang mit dem Abruf semantischer Gedächtnisinhalte ist die von Denkova et al. (2006) aufgestellte Hypothese, dass die Erinnerungen, welche mit berühmten Personen verknüpft sind, nicht nur semantischer Natur sind, sondern oft episodische Elemente im Sinne autobiographischer Erinnerungen beinhalten. Die Aktivierung des Gyrus cinguli resultiert wahrscheinlich daraus, dass durch den bei der Präsentation von berühmten Personen erforderlichen Namensabruf höhere Anforderungen an motivationale Prozesse gestellt werden als wenn unbekannte Personen gezeigt werden, bei denen kein Namensabruf erforderlich ist (Levy, 2004). Zudem deuten mehrere Studien (z.B. Mayr, 2004; Swick & Turken, 2002; van Veen & Carter, 2002) darauf hin, dass der Gyrus cinguli und insbesondere der anteriore cinguläre Kortex im Sinne eines sogenannten „Top-Down“-Prozesses an Fehlerüberwachung sowie der Bewusstwerdung und Lösung von Antwortkonflikten beteiligt sind, welche bei dem, mit der Präsentation von berühmten Personen assoziierten Namensabruf in stärkerem Ausmaß vorhanden sind als bei der Präsentation nicht berühmter Personen. Der „Second-Order“-Kontrast „GE\_berühmt“ > „GK\_berühmt“ untersucht selektiv Hirnareale, die während der Gesichtererkennungs-Bedingung durch explizite Berühmtheitsurteile sowie den Namensabruf signifikant stärker aktiviert werden als durch implizite Vertrautheitsgefühle, welche während der Geschlechtsklassifikations-Bedingung auftreten. Es waren ähnliche Areale aktiviert wie bei dem zuvor erwähnten „Second-Order“-Kontrast, nämlich der rechte Gyrus frontalis medius (BA 6), bilateral der Gyrus fusiformis (BA 37), der linke Gyrus occipitalis medius (BA 19), bilateral der Precuneus (19 und 31), cinguläre Areale (anteriorer und posteriorer cingulärer Kortex (BA 24 und BA 23) sowie cerebelläre Regionen. Auch bei diesem Kontrast ist die Aktivierung cingulärer Areale vermutlich auf die höheren motivationalen Anforderungen der Gesichtererkennungs- im Vergleich zur Geschlechtsklassifikations-Bedingung zurückzuführen.

Insgesamt fällt auf, dass bei beiden „Second-Order“-Kontrasten keine signifikante Aktivierung von Arealen des MTL zu beobachten ist. Dies ist durch das insgesamt schwache MR-Signal im Bereich des MTL zu erklären sowie durch die Tatsache, dass subtile

Signalunterschiede aufgrund der niedrigeren Teststärke von „Second-Order“-Kontrasten statistisch nicht signifikant werden. Zudem sind bei der Gesichtererkennungs-Bedingung insgesamt ausgedehntere kortikale Areale aktiviert als bei der Geschlechtsklassifikations-Bedingung, was wahrscheinlich aus der höheren Aufgabenschwierigkeit (z.B. den höheren Anforderungen an Aufmerksamkeits- und Gedächtnisprozesse) sowie damit einhergehend höheren motivationalen Anforderungen der Bedingung „Gesichtererkennung“ resultiert.

Während der Gesichtererkennungs-Bedingung ergaben sich keine bedeutsamen Lateralisierungseffekte, da während der genannten Kontraste sowohl links- als auch rechtshemisphärische Areale aktiviert waren und in vielen Kortexarealen (z.B. Gyrus frontalis inferior, Gyrus fusiformis, MTL) bilaterale Aktivierungen auftraten. Dieser Befund widerspricht der Beobachtung mehrerer Studien (z.B. Fink et al., 1996; Fletcher & Henson, 2001; Tulving et al., 1994), denen zufolge autobiographisch-episodische Informationen eher rechtshemisphärische temporo-frontale Areale aktivieren, wohingegen der Abruf semantischer Informationen durch homologe Regionen der linken Hemisphäre gesteuert wird und ist durch die bereits erwähnte Vermutung zu erklären, dass die Rekognition berühmter Personen nicht nur semantische, sondern auch autobiographisch-episodische Gedächtnisinhalte aktiviert.

Insgesamt konnten durch die Bedingung „Gesichtererkennung“ des „famous faces“-Paradigmas die Befunde bisheriger fMRT-Studien (z.B. Bernard et al., 2004; Denkova, Botzung & Manning, 2006; Douville et al., 2005; Elfgrén et al., 2006) zur Verarbeitung berühmter und unbekannter Gesichter repliziert werden. Die Validität des verwendeten Paradigmas ist durch die Aktivierung klassischer gesichtsspezifischer Areale wie beispielsweise des Gyrus fusiformis gewährleistet. Wie in Hypothese 2 a) vermutet, aktiviert das gewählte Paradigma auch Areale des MTL wie den Hippocampus sowie den Gyrus parahippocampalis und ist somit geeignet, mögliche Aktivierungsunterschiede in MTL-Regionen abzubilden, welche im Rahmen gesunder sowie pathologischer Alterungsprozesse auftreten.

#### 4.3.1.2 Kortikale Aktivierung während der Geschlechtsklassifikations-Bedingung

Die Geschlechtsklassifikations-Bedingung wurde verwendet, um implizite Gedächtnisprozesse zu untersuchen, die dem expliziten Abruf von Informationen vorausgehen. Indem die Probanden instruiert wurden, lediglich das Geschlecht der präsentierten berühmten und nicht berühmten Personen zu beurteilen, ist davon auszugehen, dass die Probanden bei dieser Aufgabe registrierten, ob es sich bei den gezeigten Portraitfotos

um berühmte oder nicht berühmte Personen handelte, jedoch nicht versuchten, die Namen der berühmten Personen abzurufen. Deshalb kann vermutet werden, dass bei der Betrachtung der berühmten Personen in dieser Bedingung ein Gefühl von Vertrautheit entstand, ohne dass ein willentlich gesteuerter expliziter Namensabruf stattfand. Mittels der Bedingung „Geschlechtsklassifikation“ sollte untersucht werden, ob durch implizite Vertrautheitsgefühle insbesondere im MTL andere Regionen aktiviert werden als durch den expliziten Abruf semantischer Gedächtnisinhalte.

Im Rahmen des „First-Order“-Kontrasts „GK\_berühmt“ > „KB\_Stimuli“ wurden ähnliche Hirnareale aktiviert wie bei der Bedingung „Gesichtererkennung“, nämlich der linke Gyrus frontalis medius (BA 46), der rechte Gyrus orbitofrontalis inferior (BA 47/11), der rechte Gyrus fusiformis (BA 37) sowie multiple okzipitale Areale (linker Gyrus occipitalis inferior (BA 18), rechter Gyrus occipitalis medius (BA 19), rechter Gyrus lingualis (BA 18)). Zudem trat signifikante Aktivierung in den folgenden Arealen des MTL auf: bilateral im Hippocampus (BA 28) sowie in einer linkshemisphärischen Region am Übergang des Gyrus parahippocampalis zur Amygdala (BA 34). Bei dem „Second-Order“-Kontrast „GK\_berühmt“ > „GK\_nichtberühmt“ trat lediglich signifikante Aktivierung im Bereich des Gyrus frontalis medius (BA 9/45, links) sowie im linken Gyrus lingualis (BA 19) auf.

Wie aus den beschriebenen Befunden ersichtlich ist, zeigten sich die Areale des MTL in der vorliegenden Studie bei der Gesichtererkennungs- und der Geschlechtsklassifikations-Bedingung gleichermaßen aktiviert, weshalb zumindest im Rahmen der genannten Gruppenstatistiken keine wie in Hypothese 2 b) postulierte differentielle Beteiligung des Gyrus parahippocampalis sowie des Hippocampus an unterschiedlichen Gedächtnisprozessen (d.h. unbewusstes Gefühl von Vertrautheit versus explizite Berühmtheitsurteile und Namensabruf) im Zusammenhang mit semantischen Gedächtnisinhalten nachgewiesen werden konnte. Eine mögliche Ursache hierfür ist, dass die Probanden auch während der Geschlechtsklassifikations-Bedingung entgegen der Instruktion automatisch auch die Namen der gezeigten berühmten Personen abriefen, so dass die Geschlechtsklassifikations-Bedingung nicht nur wie experimentell beabsichtigt ein „unbestimmtes Gefühl von Vertrautheit“ hervorrief, sondern auch hier explizite Berühmtheitsurteile und sowie ein Namensabruf stattfanden. Eine detaillierte Analyse der genannten ROI's erfolgt im nächsten Abschnitt (vgl. Punkt 4.3.1.3).

#### 4.3.1.3 Zeitlicher Verlauf des BOLD-Signals

Der Fokus der vorliegenden Arbeit lag auf Hirnstrukturen, die im Zusammenhang mit der Wahrnehmung und Erkennung berühmter Gesichter sowie mit pathologischen Alterungsprozessen im Rahmen einer aMCI besonders relevant erscheinen. Als ROI's wurden deshalb Areale des MTL (Gyrus parahippocampalis, Hippocampus), der posteriore cinguläre Kortex sowie der Gyrus fusiformis definiert. Wie bereits erwähnt, liefern mehrere fMRT-Studien (Bernard et al., 2004; Douville et al., 2005; Elfgrén et al., 2006) Hinweise darauf, dass der Gyrus parahippocampalis und der Hippocampus nicht nur an episodischen, sondern auch an semantischen Gedächtnisprozessen wie dem Erkennen der Gesichter berühmter Personen beteiligt sind, wobei aktuelle funktionell-bildegebende Untersuchungen (z.B. Daselaar et al., 2006; Elfgrén et al., 2006) sowie Läsionsstudien an neurologischen Patienten (z.B. Yonelinas et al., 2002) eine differentielle Beteiligung der beiden MTL-Areale am Prozess des Erkennens und Benennens berühmter Gesichter nahe legen. Weiterhin gibt es zahlreiche Belege dafür, dass in den Regionen des MTL sowie im posterioren cingulären Kortex pathologische Veränderungen bereits in präklinischen Erkrankungsstadien einer Alzheimer-Demenz auftreten (Braak & Braak, 1991; Buckner et al., 2005; Chetelat et al., 2005; Dickerson & Sperling, 2008; Hämäläinen et al., 2007; Karas et al., 2004; Wierenga & Bondi, 2007). Der Gyrus fusiformis wurde ausgewählt, da dieser wesentlich an der Verarbeitung menschlicher Gesichter beteiligt ist (z.B. Fairhall & Ishai, 2007; Gobbini & Haxby, 2007; Grill-Spector, Knouf & Kanwisher, 2004; Kanwisher, McDermott & Chun, 1997; Kanwisher & Yovel, 2006). Im Folgenden wird basierend auf den Daten der jungen, gesunden Probanden detailliert auf die funktionellen Charakteristika der erwähnten Hirnregionen eingegangen. Eine Analyse unterschiedlicher Aktivierungsmuster in Abhängigkeit von gesunden Alterungsprozessen sowie vom kognitiven und genetischen Status erfolgt unter Punkt 4.3.2.3.

Die Aktivierung des Gyrus parahippocampalis sowie des Hippocampus war sowohl hinsichtlich der Höhe der Amplitude des BOLD-Signals als auch hinsichtlich der funktionellen Charakteristika ähnlich. Die Amplitude der HRF und somit die Stärke der Aktivierung nahm in beiden Arealen mit geringer werdenden Anforderungen an Aufmerksamkeits- und vor allem Gedächtnisprozesse kontinuierlich ab. Beide Areale zeigten bei der Präsentation der Gesichter berühmter Personen im Rahmen der Gesichtererkennung-Bedingung, bei welcher die explizite Beurteilung der Berühmtheit der präsentierten Personen sowie ein expliziter Namensabruf erforderlich waren, eine deutlich stärkere Signalveränderung als bei einem vergleichbaren Trialabschnitt der Geschlechtsklassifikations-

Bedingung, bei dem die Probanden lediglich Vertraurtheitsurteile abgeben sollten. Im Vergleich dazu, war die Signalveränderung bei der Kontrollbedingung in beiden Arealen am geringsten ausgeprägt. Weiterhin waren sowohl der Gyrus parahippocampalis als auch der Hippocampus in der Gesichtererkennungsaufgabe bei der Präsentation der berühmten Personen deutlich stärker aktiviert als bei der Präsentation der unbekannten Personen. Dies war in geringerem Ausmaß auch bei der Geschlechtsklassifikationsbedingung zu beobachten. Die genannten Ergebnisse bestätigen die in Hypothese 2 b) aufgestellte Vermutung, der zufolge beide Areale als Folge der höheren Anforderungen an Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsprozesse stärker auf die Präsentation berühmter als nicht berühmter Personen reagieren, sowie die Annahme, dass es sowohl im Hippocampus als auch im Gyrus parahippocampalis während der visuellen Kontrollbedingung, für deren Ausführung keine Gedächtnisprozesse erforderlich sind, zu keinem bedeutsamen Aktivierungsanstieg kommen sollte. Hingegen konnte die ebenfalls in Hypothese 2 b) postulierte funktionelle Dissoziation, die besagt, dass der Hippocampus stärker während der Gesichtererkennungsaufgabe, bei der die aktive Wiedererkennung der präsentierten Personen gefordert wird, aktiviert sein sollte, wohingegen der Gyrus parahippocampalis eine stärkere Aktivierung während der Geschlechtsklassifikationsbedingung aufweisen sollte, bei der es zu impliziten Vertraurtheitsurteilen kommt, nicht bestätigt werden. Dies resultiert möglicherweise – wie bereits unter Punkt 4.3.1.2 diskutiert – aus der Tatsache, dass es auch während der Geschlechtsklassifikationsbedingung entgegen der Instruktion zu einem expliziten Abruf der Namen der gezeigten berühmten Personen kam, so dass die Gedächtnisprozesse bei den Bedingungen „Gesichtererkennung“ und „Geschlechtsklassifikation“ letztendlich vergleichbar waren, was sich in ähnlichen kortikalen Aktivierungsmustern widerspiegelt.

Die Aktivierung im Bereich des posterioren cingulären Kortex wurde durch die Aufgabenschwierigkeit und die damit verbundenen motivationalen Aspekte beeinflusst. Es zeigte sich hinsichtlich der Ausprägung der Signalveränderung als Reaktion auf die bereits genannten Trialabschnitte ein ähnliches Muster wie in den Arealen des MTL. Dies bedeutet, dass die Aktivierung des posterioren cingulären Kortex bei der Gesichtererkennungsaufgabe am höchsten und bei der visuellen Kontrollbedingung am niedrigsten ausgeprägt war. Zudem war die Präsentation berühmter Gesichter mit einer stärkeren Aktivierung assoziiert als die Präsentation der Gesichter unbekannter Personen. Das in der vorliegenden Studie gefundene Aktivierungsmuster bestätigt die in der Hypothese 2 b) postulierten Annahmen über die funktionellen Charakteristika des posterioren cingulären Kortex.

Im Gegensatz zu den Regionen des MTL reagierte der Gyrus fusiformis – wie in Hypothese 2 b) vermutet – auf perzeptuelle Aspekte, wobei das Ausmaß der Signalveränderung unabhängig von der Berühmtheit der gezeigten Personen sowie von den Gedächtnisanforderungen der jeweiligen Versuchsbedingung war. Dieses Ergebnis stimmt mit den Befunden einer PET-Studie von Gorno-Tempini und Price (2001) überein, bei welcher junge, gesunde Probanden berühmte Gebäude sowie die Gesichter berühmter Personen identifizieren sollten. Auch hier wurde das Ausmaß der Aktivierung im Gyrus fusiformis nicht durch die Berühmtheit der gezeigten Gebäude / Gesichter beeinflusst. Erwähnenswert ist zudem, dass die Amplitude der HRF bei der Präsentation realer menschlicher Gesichter im Gyrus fusiformis deutlich höher war als bei der Präsentation von sogenannten „scrambled faces“, bei denen „high-level“ Merkmale wie beispielsweise die Form der Gesichter unkenntlich gemacht wurden, wohingegen „low-level“ Merkmale (z.B. Helligkeit, Kontrast, Farbverteilung, räumliche Frequenzverteilung) erhalten blieben. Die Befunde zum Gyrus fusiformis bestätigen die in der Hypothese 2 b) spezifizierten Annahmen.

Ein Lateralisierungseffekt zeigte sich nur beim posterioren cingulären Kortex und äußerte sich dahingehend, dass die Amplitude der Signalveränderung im linken posterioren cingulären Kortex deutlich höher war als im rechten. Dieser Befund stimmt mit Theorien (z.B. Fink et al., 1996; Fletcher & Henson, 2001; Tulving et al., 1994) überein, denen zufolge semantische Informationen linkshemisphärische Areale stärker aktivieren als rechtshemisphärische. Bei den übrigen ROI's war das Muster der mit unterschiedlichen Trialabschnitten assoziierten HRF's in linken und rechten Kortexregionen ähnlich, so dass von keiner funktionellen Lateralisierung auszugehen ist.

#### 4.3.1.4 Zur Rolle der MTL-Areale beim episodischen und semantischen Gedächtnis

Die Rolle von Arealen des MTL wie dem Hippocampus und dem Gyrus parahippocampalis beim episodischen und semantischen Gedächtnis wird seit langer Zeit kontrovers diskutiert. Bereits im Jahr 1978 wurde von O'Keefe und Nadel die sogenannte „cognitive map“-Theorie aufgestellt, welche besagt, dass der Hippocampus wesentlich an der Generierung allozentrischer, d.h. von der Position des jeweiligen Individuums unabhängiger, räumlicher Repräsentationen der Umwelt beteiligt ist und dass diese Repräsentationen den Kontext darstellen, in den episodische Erinnerungen eingebettet sind. Da die „cognitive map“-Theorie nicht zwischen kürzlich erworbenen sowie vor langer Zeit erworbenen Repräsentationen unterscheidet, ist ihr zufolge der Hippocampus an der Speicherung und dem Abruf sowohl aktueller als auch länger zurückliegender episodischer Erinnerungen beteiligt. Die „cognitive

map“-Theorie postuliert zudem, dass der Hippocampus nur für episodische, jedoch nicht für semantische Erinnerungen zuständig ist, da semantische Gedächtnisinhalte kontextfrei erinnert werden und nicht an einen räumlich-zeitlichen Kontext gebunden sind. Gemäß dem von Squire (1992) aufgestellten „standard consolidation“-Modell existiert im Rahmen der Abspeicherung von Gedächtnisinhalten eine Monate oder sogar Jahre andauernde, jedoch zeitlich beschränkte Phase der Konsolidierung, während der der Hippocampus für die Speicherung und den Abruf der mit dem jeweiligen Gedächtnisinhalt assoziierten Gedächtnisspur verantwortlich ist. Im Laufe der Zeit wird der Beitrag des Hippocampus jedoch geringer und die Gedächtnisinhalte werden in neokortikalen Arealen abgespeichert, welche nach dem „standard consolidation“-Modell dann auch für den Abruf der Gedächtnisinhalte zuständig sind. Das „standard consolidation“-Modell unterscheidet hierbei nicht zwischen episodischen und semantischen Gedächtnisinhalten, sondern geht davon aus, dass die beschriebenen Prozesse für beide Gedächtniskomponenten gleichermaßen gelten. Die sogenannte „multiple trace“-Theorie von Nadel, Samsonovich, Ryan und Moscovitch (2000) hingegen postuliert, dass der Abruf autobiographischer Episoden unabhängig von dem Zeitraum, während dessen diese erworben wurden, durch den Hippocampus erfolgt, solange diese detailgetreu und in einen zeitlichen, örtlichen und situativen Kontext eingebettet erinnert werden können. Allerdings verändern sich manche episodische Erinnerungen mit der Zeit, indem sie weniger detailliert abgespeichert und die Erinnerung an sie abstrakter und schematischer wird. Für die Speicherung und den Abruf dieser nunmehr semantischen Gedächtnisinhalte ist Moscovitch (2000) zufolge nicht mehr der Hippocampus zuständig, sondern der Neokortex.

Läsionsstudien an neurologischen Patienten ergaben, dass bei Schädigungen von MTL-Strukturen wie dem Hippocampus selektiv semantische Gedächtnisinhalte, welche vor weniger als einem Zeitraum von zehn Jahren erworben wurden, von einer sogenannten retrograden Amnesie betroffen sind. Liegt zusätzlich zur Schädigung des MTL eine Schädigung neokortikaler Areale vor, ist auch der Abruf weiter zurückliegender semantischer Gedächtnisinhalte beeinträchtigt. Diese Befunde bestätigen das von Squire (1992) aufgestellte „standard consolidation“-Modell. Sie sprechen jedoch auch für die „multiple trace“-Theorie, wenn man davon ausgeht, dass die von dieser Theorie postulierte eigentlich nur mit episodischen Erinnerungen verbundene hippocampale Aktivierung bei semantischen Gedächtnisinhalten dadurch erklärbar ist, dass kürzlich erworbene semantische Erinnerungen auch episodische bzw. autobiographische Elemente beinhalten. Allerdings war der Hippocampus in einer fMRT-Studie von Bernard et al. (2004) bei der Rekognition sowohl

berühmter Personen, welche vor allem in den 1960er und 1970er Jahren bekannt waren (z.B. Bob Dylan, John F. Kennedy), als auch von Personen, welche erst in den 1990er Jahren bekannt wurden (z.B. Julia Roberts, Bill Clinton), gleichermaßen aktiviert. Die Tatsache, dass in der vorliegenden Studie die Präsentation berühmter Personen, welche aus den 1940er Jahre bis heute stammten, zu starker bilateraler Aktivierung im Hippocampus sowie im Gyrus parahippocampalis führte, bestätigt die Befunde von Bernard et al. (2004). In eine ähnliche Richtung gehen die Ergebnisse von Douville et al. (2005). Auch in dieser fMRT-Studie führte die Rekognition berühmter Personen aus verschiedenen Dekaden zu MTL-Aktivierung, wobei im rechten Hippocampus sowie Gyrus parahippocampalis allerdings ein zeitlicher Gradient beobachtbar war, was bedeutet, dass die Präsentation von berühmten Personen aus den 1990er Jahren mit einer tendenziell stärkeren Aktivierung verbunden war als die Präsentation von Personen aus früheren Dekaden. Die genannten Befunde können dahingehend interpretiert werden, dass auch semantisches Wissen über berühmte Personen aus weiter zurückliegenden Dekaden autobiographisch-episodische Komponenten beinhaltet (z.B. wann und wo man von der jeweiligen berühmten Person erstmals gehört hat), was die erwähnte MTL-Aktivierung erklären kann. Eine Generalisierung dieser Befunde auf alle Arten semantischer Gedächtnisinhalte ist jedoch unzulässig, da viele semantische Gedächtnisinhalte (z.B. sprachliches Wissen) nicht mit autobiographischen Episoden assoziiert sind, und das Erkennen und Benennen berühmter Personen deshalb möglicherweise einen Spezialfall semantischen Wissens darstellt.

Auf neurophysiologischer Ebene existieren deutliche Hinweise darauf, dass die Konsolidierung und der Abruf von episodischen Gedächtnisinhalten eng mit dem hippocampalen „Theta-Rhythmus“ zusammenhängen, d.h. mit dem synchronen Feuern hippocampaler Neurone mit einer Frequenz von 4 bis 8 Hertz (Buzsaki, 2005; Yamaguchi, Aota, Sato, Wagatsuma & Wu, 2004).

### **4.3.2 „Between groups“-Daten**

#### **4.3.2.1 Aktivierungsunterschiede während der Gesichtererkennungs-Bedingung**

##### **a) Effekt gesunden Alterns**

Im Folgenden wird detailliert auf den Einfluss gesunder Alterungsprozesse auf die kortikale Aktivierung während der experimentellen Bedingung „Gesichtererkennung“ eingegangen. Beim dem „First-Order“-Kontrast „GE\_berühmt“ > „KB\_Stimuli“, bei welchem der Trialabschnitt, während dessen in der Gesichtererkennungs-Bedingung die Rekognition der Gesichter berühmter Personen und bei als berühmt beurteilten Personen auch ein expliziter

Namensabruf erfolgte, mit einem geeigneten Abschnitt der Kontrollbedingung verglichen wurde, traten folgende signifikante Gruppenunterschiede auf: die Gruppe der jungen, gesunden Probanden zeigte in einem ausgedehnten Areal im Bereich des linken Gyrus fusiformis (BA 30/36/37) eine signifikant stärkere Aktivierung als die Großgruppe der älteren, gesunden Probanden. Hingegen waren beim umgekehrten Vergleich bei der zuletzt genannten Gruppe Areale im Bereich des linken posterioren cingulären Kortex (BA 31) sowie des linken Precuneus (BA 7) signifikant stärker aktiviert. Im Rahmen des „Second-Order“-Kontrasts „GE\_berühmt“ > „GK\_berühmt“, bei dem der Fokus selektiv auf Hirnarealen lag, die während der expliziten Rekognitions- und Abrufprozesse der Gesichtererkennung-Bedingung signifikant stärker aktiviert waren als während der Phase der impliziten Vertrauheitsurteile der Geschlechtsklassifikations-Bedingung, zeigte sich lediglich im Bereich des rechten Precuneus (BA 7) bei den älteren, gesunden Probanden eine stärkere Aktivierung als bei den jungen, gesunden Probanden.

Eine qualitative Gegenüberstellung der kortikalen Aktivierungsmuster, welche sich im Rahmen des Kontrasts „GE\_berühmt“ > „KB\_Stimuli“ bei den „within groups“-Analysen ergaben (vgl. Anhang N), zeigt, dass bei der Großgruppe der älteren, gesunden Probanden ähnliche, jedoch deutlich ausgedehntere Hirnregionen aktiviert waren als bei der Gruppe der jungen, gesunden Probanden. Zudem traten bei den älteren, gesunden Probanden im Vergleich zu den jungen, gesunden Probanden Aktivierungen in zusätzlichen Hirnarealen wie dem linken medialen Gyrus frontalis (BA 6) sowie dem posterioren cingulären Kortex (BA 31) auf. Hingegen war keine durch gesunde Alterungsprozesse verringerte Lateralisierung der funktionellen Aktivierung erkennbar.

Betrachtet man die Ergebnisse der vorgenommenen ROI-Analysen, zeigte die Gruppe der jungen, gesunden Probanden eine tendenziell höhere Aktivierung im linken Gyrus parahippocampalis als die beiden Gruppen der älteren, gesunden Probanden. Hingegen wiesen die älteren, gesunden Probanden in cingulären Arealen (Gyrus cinguli, posteriorer cingulärer Kortex) eine deutlich höhere Aktivierung auf als die jungen, gesunden Probanden.

Die gefundenen Ergebnisse bestätigen teilweise die im Rahmen von Hypothese 2 c) aufgestellten Annahmen. So zeigten die älteren, gesunden Probanden bei vergleichbarer Performanz auf Verhaltensebene eine insgesamt ausgedehntere kortikale Aktivierung als die jungen, gesunden Probanden und aktivierten zusätzliche Hirnareale im Bereich des posterioren cingulären Kortex, des Precuneus sowie des medialen Gyrus frontalis. Als Erklärung für diese kortikale „Überrekrutierung“ sind zum einen Kompensationsprozesse auf neurofunktioneller Ebene denkbar, welche gewährleisten, dass trotz einer altersbedingten

Abnahme der Effizienz der neuronalen Verarbeitung durch eine Aktivierung zusätzlicher Kortexareale eine weitgehend gleichbleibende kognitive Leistungsfähigkeit gewährleistet wird. Zum anderen könnte die stärkere Aktivierung der drei genannten Kortexareale die Verwendung anderer kognitiver Strategien sowie motivationale Prozesse bei der Gruppe der älteren, gesunden Studienteilnehmer widerspiegeln. So ist denkbar, dass bei der Gruppe der älteren, gesunden Probanden eine verstärkte Beanspruchung von Aufmerksamkeitsressourcen notwendig war, um während der Bearbeitung des „famous faces“-Paradigmas eine vergleichbare Performanz zu zeigen wie die Gruppe der jungen Probanden. Mehrere fMRT-Studien (z.B. Constantinidis, 2006; Hahn, Ross & Stein, 2006; Saygin & Sereno, 2008) deuten darauf hin, dass die Aktivierung des Precuneus stark durch visuelle Aufmerksamkeitsprozesse moduliert wird, was die stärkere Aktivierung dieser Hirnstruktur bei der Gruppe der älteren Kontrollprobanden erklären könnte. Der mediale Gyrus frontalis scheint wie bereits unter Punkt 4.3.1.1 erwähnt an metakognitiven Prozessen wie beispielsweise dem sogenannten „Metagedächtnis“ beteiligt zu sein. Darunter versteht man die bewusste Wahrnehmung und Evaluation eigener Gedächtnisprozesse (Chua et al., 2008). Ein Beispiel hierfür ist das „tip-of-the-tongue“-Phänomen, bei dem man das Gefühl hat, ein bestimmtes Wort sicher zu kennen, jedoch in dem entsprechenden Moment unfähig ist, es aus dem Gedächtnis abzurufen. Mehrere Studien weisen darauf hin, dass dieses Phänomen bei älteren Erwachsenen häufiger auftritt als bei jüngeren (z.B. Schwartz & Frazier, 2005), was auch durch die Beobachtung gestützt wird, dass in der vorliegenden Untersuchung ältere Studienteilnehmer deutlich öfter von derartigen Schwierigkeiten im Zusammenhang mit dem Namensabruf der präsentierten berühmten Personen berichteten als jüngere. Weiterhin ist denkbar, dass die älteren, gesunden Probanden, welche sich freiwillig auf Zeitungsannoncen hin für die Teilnahme an der Studie gemeldet hatten, motivierter waren und sich während der Bearbeitung des fMRT-Paradigmas mehr anstrebten, als die jungen, gesunden Studenten, was sich möglicherweise in der stärkeren Aktivierung des posterioren cingulären Kortex widerspiegelt. Betont werden muss in diesem Zusammenhang, dass der posteriore cinguläre Kortex zu den Hirnstrukturen gehört, welche bereits in präklinischen Stadien einer Alzheimer-Demenz eine pathologische Hypoaktivierung zeigen (Chetelat et al., 2003), wohingegen er im Rahmen gesunder Alterungsprozesse zu den Hirnstrukturen gehört, deren funktionelle Integrität auch mit zunehmendem Alter am besten erhalten bleibt (Kalpouzos et al., 2007). Die vom HAROLD-Modell (Cabeza et al., 2002) postulierte altersabhängige Asymmetriereduktion der kortikalen Aktivierung konnte durch die Befunde der vorliegenden Studie hingegen nicht bestätigt werden. Die Ergebnisse der ROI-Analysen deuten weiterhin

darauf hin, dass es auch im Zusammenhang mit gesunden Alterungsprozessen in alzheimerassoziierten Arealen wie dem Gyrus parahippocampalis zu einer Hypoaktivierung kommt, was als Vulnerabilitätsfaktor möglicherweise das mit zunehmendem Alter ansteigende Risiko erklären kann, eine Alzheimer-Demenz zu entwickeln.

#### b) Effekt pathologischen Alterns

Der Einfluss pathologischer Alterungsprozesse im Rahmen einer aMCI manifestierte sich dahingehend, dass die Großgruppe der aMCI-Patienten bei dem „First-Order“-Kontrast „GE\_berühmt > KB\_Stimuli“ eine signifikant niedrigere Aktivierung in zwei linkshemisphärischen Regionen, nämlich einem linkshemisphärischen Areal am Übergang des Gyrus fusiformis zum Gyrus parahippocampalis (BA 36) sowie einem linkshemisphärischen Areal im Bereich des Gyrus cinguli (BA 31) zeigte als die Großgruppe der älteren, gesunden Kontrollprobanden. Im Rahmen des „Second-Order“-Kontrasts „GE\_berühmt > GK\_berühmt“ waren bei den aMCI-Patienten ausgedehnte, bilaterale Areale im Bereich des Gyrus temporalis medius einschließlich des linken Gyrus parahippocampalis (BA 28) und des Gyrus fusiformis (bilateral; BA 37) sowie ausgedehnte, bilaterale Areale im Bereich des cingulären Kortex mit Aktivierungsmaxima im rechten anterioren (BA 32/10/11) und linken posterioren cingulären Kortex (BA 29/19/6) sowie im Gyrus cinguli (BA 32/6) signifikant weniger stark aktiviert als bei den gesunden, älteren Kontrollprobanden. Hingegen trat bei der Großgruppe der aMCI-Patienten in keinem Hirnareal eine signifikant stärkere Aktivierung auf als bei der Großgruppe der gesunden, älteren Kontrollpersonen.

Betrachtet man die kortikalen Aktivierungsmuster, welche sich im Rahmen des Kontrasts „GE\_berühmt“ > „KB\_Stimuli“ bei den „within groups“-Analysen ergaben (vgl. Anhang N), wird ersichtlich, dass bei der Großgruppe der älteren, gesunden Probanden ähnliche, jedoch deutlich ausgedehntere Hirnregionen aktiviert waren als bei der Gruppe der aMCI-Patienten.

Die Ergebnisse der ROI-Analysen deuten darauf hin, dass die beiden Gruppen der älteren, gesunden Probanden eine deutlich höhere Aktivierung im linken Gyrus parahippocampalis zeigten als die beiden Gruppen der aMCI-Patienten. Dasselbe Muster war auch in cingulären Arealen (Gyrus cinguli, posteriorer cingulärer Kortex) beobachtbar.

In der vorliegenden Studie wiesen aMCI-Patienten im Vergleich zu kognitiv unauffälligen Kontrollpersonen vergleichbaren Alters sowohl in den berechneten Gruppenstatistiken als auch in den ROI-Analysen eine reduzierte Aktivierung (sogenannte „Hypoaktivierung“) im Gyrus fusiformis sowie in alzheimerassoziierten Hirnarealen wie dem

Gyrus parahippocampalis und dem posterioren cingulären Kortex auf. Dieser Befund kann als neuronales Korrelat der im Rahmen der vorliegenden Studie (vgl. Punkt 4.2.1 und 4.2.2) wie auch in anderen neuropsychologischen Studien (z.B. Ahmed et al., 2008; Joubert et al., 2008; Thompson et al., 2002; Vogel et al., 2005) replizierten Defizite von aMCI-Patienten bezüglich der Identifikation und Benennung berühmter Personen auf Verhaltensebene interpretiert werden und bestätigt die in Hypothese 2 d) formulierten Annahmen. Die gefundenen Ergebnisse werden durch die Befunde mehrerer neuropathologischer sowie funktionell-bildgebender Untersuchungen (z.B. Braak & Braak, 1991; Jellinger, 2006; Johnson et al., 2006; Ries et al., 2006) gestützt, welche zeigen, dass der Gyrus parahippocampalis und der posteriore cinguläre Kortex zu den Hirnarealen gehören, bei denen im Rahmen einer beginnenden Alzheimer-Demenz die frühesten pathologischen Veränderungen auftreten. So postulierten Hyman, Van Hoesen, Damasio und Barnes bereits im Jahr 1984, dass die schon sehr früh im Krankheitsverlauf stattfindende Degeneration von Pyramidenzellen des entorhinalen Kortex, welcher ein wichtiger Bestandteil des Gyrus parahippocampalis ist, den Hippocampus von afferenten Informationen isoliert und somit die im Hippocampus stattfindende Gedächtniskonsolidierung beeinträchtigt, was zu den auf Verhaltensebene beobachtbaren Gedächtnisstörungen bei Morbus Alzheimer führt. Im Gegensatz zu einigen weiteren fMRT-Studien (z.B. Dickerson et al., 2005; Hämäläinen et al., 2007; Miller et al., 2008) zeigten die aMCI-Patienten in keinem Hirnareal eine signifikant erhöhte Aktivierung, welche für eine kompensatorische Hyperaktivierung sprechen würde. Die im Rahmen der vorliegenden Studie gefundene Hypoaktivierung kann gemäß der sogenannten „Kompensationstheorie“ (Celone et al., 2006; Dickerson & Sperling, 2008; Wierenga & Bondi, 2007) folgendermaßen interpretiert werden: da bei den untersuchten aMCI-Patienten durch die neuropsychologische Testbatterie *CERAD-NP* (Morris et al., 1989) objektivierte, signifikante kognitive Beeinträchtigungen vor allem im Bereich des Gedächtnisses vorlagen, ist davon auszugehen, dass auf neuronaler Ebene kompensatorische Mechanismen im Sinne einer Hyperaktivierung nicht mehr ausreichend waren, um weitgehend unauffällige kognitive Leistungen zu gewährleisten, sondern dass bei den untersuchten aMCI-Patienten neurodegenerative Prozesse bereits soweit fortgeschritten waren, dass diese auf der Verhaltensebene zu deutlichen kognitiven Einbußen und damit korrelierend zu einer pathologischen Hypoaktivierung von Arealen des MTL, welche wesentlich an Gedächtnisprozessen beteiligt sind, führten.

## c) Effekt des ApoE-Genotyps

Der ApoE Genotyp beeinflusste die kortikale Aktivierung – zumindest im Rahmen der in der vorliegenden Studie berechneten Gruppenstatistiken – nur innerhalb der Gruppe der aMCI-Patienten, wohingegen sich gesunde epsilon4-Träger nicht signifikant von gesunden Personen mit ApoE epsilon3 unterschieden. So zeigten aMCI-Patienten, welche im Besitz eines epsilon4-Allels waren, im „Second-Order“-Kontrast „GE\_berühmt“ > „GK\_berühmt“ eine deutlich schwächere Aktivierung in multiplen Hirnarealen als aMCI-Patienten ohne dieses Allel. Die Aktivierungsunterschiede betrafen dabei vor allem den linken Gyrus frontalis inferior (BA 47), bilaterale Regionen im Bereich des Gyrus fusiformis (BA 37) und des Gyrus parahippocampalis/Hippocampus (BA 27) sowie cerebelläre Areale.

Hingegen waren in den durchgeführten ROI-Analysen deutliche Einflüsse des ApoE-Genotyps sowohl innerhalb der Großgruppe der gesunden, älteren Kontrollpersonen als auch innerhalb der Großgruppe der aMCI-Patienten beobachtbar. So zeigten aMCI-Patienten und auch gesunde, ältere Kontrollpersonen mit dem genetischen Risikofaktor ApoE epsilon4 im linken Gyrus parahippocampalis sowie im posterioren cingulären Kortex eine deutlich geringere Aktivierung als Personen ohne diesen Risikofaktor. Im Gegensatz dazu wiesen epsilon4-Träger innerhalb der gesunden, älteren Kontrollgruppe eine reduzierte und innerhalb der aMCI-Gruppe eine erhöhte Aktivierung im Bereich des Gyrus cinguli auf.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie deuten darauf hin, dass der genetische Risikofaktor ApoE epsilon4 während der Bearbeitung semantischer Gedächtnisaufgaben wie dem „famous faces“-Paradigma sowohl bei kognitiv unauffälligen älteren Personen als auch bei aMCI-Patienten, welche Träger des genetischen Risikofaktors ApoE epsilon4 sind, mit einer kortikalen Hypoaktivierung einhergeht. Während sich diese bei der Subgruppe der älteren Kontrollprobanden lediglich in alzheimerassoziierten Kortexarealen wie dem Gyrus parahippocampalis und dem posterioren cingulären Kortex zeigte, waren innerhalb der Gruppe der aMCI-Patienten multiple Hirnareale im Bereich des Gyrus frontalis inferior, des Gyrus fusiformis, des Cerebellums, des posterioren cingulären Kortex sowie des MTL (Gyrus parahippocampalis, Hippocampus) betroffen. Diese Befunde bestätigen die bereits in mehreren Studien (z.B. Lind et al., 2006b; Mosconi et al., 2004; Trivedi et al., 2006) gefundene regional reduzierte kortikale Aktivierung sowohl bei asymptomatischen epsilon4-Trägern als auch bei aMCI-Patienten.

Besonders wichtig erscheint im Zusammenhang mit der beobachteten Hypoaktivierung die Tatsache, dass sowohl innerhalb der Kontroll- wie auch der Patientengruppe zwischen den Subgruppen der Personen mit und ohne den Genotyp ApoE

epsilon4 sowohl hinsichtlich der durch die neuropsychologische Testbatterie *CERAD-NP* (Morris et al., 1989) objektivierten kognitiven Leistungsfähigkeit als auch hinsichtlich der Testleistungen im „famous faces“-Paradigma während sowie unmittelbar nach der fMRT-Untersuchung keine statistisch signifikanten Unterschiede bestanden. Von daher kann nicht argumentiert werden, dass die gefundene Hypoaktivierung aus einer bei den Subgruppen der Personen mit dem genetischen Risikofaktor ApoE epsilon4 auf neuropsychologischer Ebene vorliegenden Leistungsminderung resultiert. Zudem kann die reduzierte kortikale Aktivierung bei den epsilon4-Trägern auch nicht durch die potentiellen konfundierenden Variablen „Alter“ und „Schulbildung“ erklärt werden, da die Personen mit dem genetischen Risikofaktor ApoE epsilon4 in beiden experimentellen Gruppen eine tendenziell höhere Schulbildung aufwiesen als Personen ohne diesen Risikofaktor sowie tendenziell – und innerhalb der aMCI-Gruppe sogar statistisch signifikant – jünger waren.

#### 4.3.2.2 Aktivierungsunterschiede während der Geschlechtsklassifikations-Bedingung

Während der experimentellen Bedingung „Geschlechtsklassifikation“ trat bei dem „First-Order“-Kontrast „GK\_berühmt“ > „KB\_Stimuli“ lediglich ein signifikanter Effekt gesunder Alterungsprozesse auf. Dieser äußerte sich dahingehend, dass bei diesem Kontrast, bei dem die kortikale Aktivierung, welche mit impliziten Vertrauheitsurteilen bei der Betrachtung der Gesichter berühmter und unbekannter Personen assoziiert war, mit der Aktivierung verglichen wurde, welche bei der visuellen Kontrollbedingung durch die Präsentation von „scrambled faces“ hervorgerufen wurde, die Gruppe der jungen, gesunden Probanden eine signifikant stärkere Aktivierung im rechten posterioren cingulären Kortex (BA 30), im rechten Gyrus lingualis (rechte BA 18) sowie im Cerebellum zeigte als die Großgruppe der gesunden, älteren Kontrollprobanden. Eine Interpretation dieser Aktivierungsunterschiede gestaltet sich jedoch schwierig. Zum einen ist die präzise Rolle des Cerebellums sowie des Gyrus lingualis bei der Gesichterverarbeitung bis zum jetzigen Zeitpunkt unklar (Bernard et al., 2004). Zum anderen existieren bisher keine Studien, welche derartige Aktivierungsunterschiede zwischen jungen und älteren gesunden Probanden beschreiben. Von daher erscheinen die genannten, sich bei der Geschlechtsklassifikations-Bedingung ergebenden Aktivierungsunterschiede nicht von wesentlicher Bedeutung.

#### 4.3.2.3 Zeitlicher Verlauf des BOLD-Signals

Eine Analyse des zeitlichen Verlaufs des BOLD-Signals in den bereits unter Punkt 4.3.1.3 erwähnten ROI's, nämlich dem Hippocampus, dem Gyrus parahippocampalis, dem

posterioren cingulären Kortex sowie dem Gyrus fusiformis, bestätigt größtenteils die bereits beschriebenen Ergebnisse zum Einfluss des kognitiven und des genetischen Status auf die kortikale Aktivierung. Hingegen war der Effekt gesunder Alterungsprozesse – zumindest bezogen auf die analysierten Signalveränderungen – eher schwach ausgeprägt, da in den genannten ROI's die Amplituden der HRF's der jungen, gesunden Probanden sowie der beiden älteren, gesunden Probandengruppen vergleichbar hoch waren. Der Effekt des kognitiven Status machte sich insofern bemerkbar als die aMCI-Patienten in allen ROI's, eine deutlich niedrigere Signalveränderung aufwiesen als die älteren, gesunden Kontrollprobanden. Der Einfluss des genetischen Status war hingegen eher subtiler Natur und äußerte sich dahingehend, dass die epsilon4-Träger in den genannten ROI's (mit Ausnahme des linken posterioren cingulären Kortex) eine tendenziell niedrigere Signalveränderung aufwiesen als die epsilon3-Träger. Eine ausführliche Diskussion der Aktivierungsunterschiede zwischen den verschiedenen experimentellen Gruppen erfolgte bereits unter Punkt 4.3.2.1.

## 4.4 Hypothesengeleitete Diskussion der VBM-Daten

### 4.4.1 Effekt gesunden Alterns

In der vorliegenden Studie war ein deutlicher Einfluss der Variable „Alter“ auf die Dichte der grauen Substanz beobachtbar. So zeigte die Gruppe der jungen, gesunden Probanden in ausgedehnten kortikalen sowie subkortikalen Arealen eine signifikant höhere Dichte als die Gruppe der gesunden, älteren Probanden. Die deutlichsten Gruppenunterschiede traten hierbei bilateral in präfrontalen Arealen (Gyrus frontalis superior, Gyrus frontalis medius, medialer Gyrus frontalis) sowie im Bereich des Cerebellums auf. Zudem wiesen die jungen, gesunden Probanden in einem umschriebenen Kortexareal im Bereich des superioren Parietallappens eine deutlich höhere Dichte auf als die älteren, gesunden Kontrollprobanden.

Die mittels VBM gefundenen Ergebnisse zum Einfluss gesunder Alterungsprozesse auf neurostruktureller Ebene sprechen für die unter Hypothese 3a) aufgestellten Annahmen und bestätigen somit die sogenannte „developmental hypothesis“ von Grieve et al. (2005). Diese besagt, dass in Kortexregionen wie beispielsweise dem präfrontalen Kortex, welche sich im Verlauf der Phylo- wie auch der Ontogenese am spätesten entwickeln, die Vulnerabilität gegenüber Alterungsprozessen besonders hoch ist und hier deshalb die frühesten altersabhängigen pathologischen Veränderungen auftreten. Die beobachtete deutliche Dichteminderung der grauen Substanz im Bereich des präfrontalen Kortex entspricht zudem den Befunden stereologischer Post-mortem-Analysen (z.B. Burke & Barnes, 2006), denen zufolge im Bereich des präfrontalen Kortex im Zusammenhang mit gesunden Alterungsprozessen der stärkste Neuronenuntergang stattfindet. Aktuelle Untersuchungen (z.B. Brickman et al., 2006) weisen weiterhin darauf hin, dass das Ausmaß der präfrontalen Dichteminderung mit dem Grad altersassoziierter kognitiver Beeinträchtigungen bei neuropsychologischen Tests zu Gedächtnisleistungen und vor allem zu exekutiven Funktionen korreliert, an deren Ausführung präfrontale Regionen wesentlich beteiligt sind. Die gefundene Dichteminderung im Bereich des Cerebellums ist konsistent mit den Befunden einer aktuellen Studie von Kalpouzos et al. (2007), welche in dieser Hirnstruktur ebenfalls eine mit höherem Lebensalter zunehmende Atrophie feststellten. Die Tatsache, dass die jungen, gesunden Probanden zudem im Bereich des superioren Parietallappens eine signifikant höhere Dichte der grauen Substanz aufwiesen als die älteren Kontrollprobanden repliziert die Ergebnisse einer VBM-Studie von Resnick et al. (2003).

#### 4.4.2 Effekt pathologischen Alterns

Der Effekt pathologischen Alterns war – zumindest auf neurostruktureller Ebene – im Vergleich zu gesunden Alterungsprozessen eher schwach ausgeprägt und manifestierte sich lediglich dahingehend, dass die Gruppe der älteren, gesunden Probanden bilateral im Bereich des superioren Parietallappens (BA 40/7) eine signifikant höhere Dichte der grauen Substanz zeigte als die Gruppe der aMCI-Patienten.

Dieser Befund zum Einfluss pathologischer Alterungsprozesse auf die Dichte der grauen Substanz bestätigt die unter Hypothese 3 b) aufgestellten Vermutungen teilweise. So war in Übereinstimmung mit der von Wierenga und Bondi (2007) aufgestellten Theorie, der zufolge bei neurodegenerativen Erkrankungen wie Morbus Alzheimer Veränderungen auf neurofunktioneller Ebene neurostrukturellen Veränderungen zeitlich vorausgehen, bei den aMCI-Patienten eine insgesamt nur schwach ausgeprägte Atrophie beobachtbar, was durch die Tatsache zu erklären ist, dass eine aMCI in vielen Fällen ein präklinisches Stadium einer Alzheimer-Demenz darstellt, bei dem noch kein ausgeprägter Neuronenuntergang stattgefunden hat. Die gefundene Dichteminderung im parietalen Kortex entspricht den Ergebnissen aktueller Studien (z.B. Hämäläinen et al., 2007; Whitwell et al., 2007). Allerdings fanden Whitwell et al. (2007) bei Patienten mit der Diagnose „amnesic MCI multiple domain“, bei denen neben Gedächtnisdefiziten Beeinträchtigungen in weiteren kognitiven Domänen vorlagen, wie es auch bei der Mehrzahl der aMCI-Patienten, die an der vorliegenden Studie teilnahmen, der Fall war, Dichteminderungen in weiteren Kortexarealen wie dem medialen, inferioren und posterioren Temporallappen sowie dem posterioren Cingulum, welche in der vorliegenden Studie nicht repliziert werden konnten. Eine mögliche Ursache hierfür sind die zu geringen Probandenzahlen in den experimentellen Gruppen, weshalb subtilere Dichteminderungen z.B. in Arealen des MTL sowie im posterioren cingulären Kortex möglicherweise nicht signifikant wurden. So nahmen in der vorliegenden Studie insgesamt 32 gesunde, ältere und Kontrollpersonen und 30 aMCI-Patienten teil, wohingegen in der Studie von Whitwell et al. (2007) die Gruppengröße sowohl der aMCI-Patienten als auch der gesunden Kontrollprobanden vergleichbaren Alters jeweils 145 Personen betrug.

#### 4.4.3 Effekt des ApoE-Genotyps

Im Rahmen der vorgenommenen VBM-Analyse war kein differentieller Effekt des ApoE-Genotyps auf die Dichte der grauen Substanz feststellbar. Dies gilt sowohl für die gesunde, ältere Kontrollgruppe als auch für die Gruppe der aMCI-Patienten.

Dieser Befund repliziert die Ergebnisse mehrerer aktueller VBM-Studien (z.B. Cherbuin et al., 2008; Adamson et al., 2008) an gesunden, kognitiv unauffälligen Probanden, bei welchen sich ebenfalls kein Einfluss des genetischen Risikofaktors ApoE epsilon4 auf neurostrukturellem Niveau manifestierte. Die Ergebnisse der wenigen, bis zum jetzigen Zeitpunkt vorhandenen VBM-Studien (z.B. Fleisher et al., 2008) an aMCI-Patienten deuten darauf hin, dass der ApoE-Genotyp bei dieser Patientengruppe nur einen subtilen Effekt hat, der sich zudem vor allem bei homozygoten Genträgern zeigt. An der vorliegenden Studie war der Prozentsatz der homozygoten Genträger jedoch sehr gering und betrug innerhalb der Subgruppe der gesunden, älteren Kontrollpersonen lediglich 5.88 Prozent und innerhalb der Subgruppe der aMCI-Patienten lediglich 18.75 Prozent, was zusammen mit den unter Punkt 4.4.2 bereits erwähnten zu geringen Gruppengrößen möglicherweise die mangelnde statistische Signifikanz der durchgeführten VBM-Analyse erklärt.

## 4.5 Zusammenfassende Bewertung und Ausblick

### 4.5.1 Methodische Aspekte und potentielle konfundierende Variablen

Die vorliegende Arbeit beinhaltet einige methodische Kritikpunkte, welche die Größe und Zusammensetzung der Probandengruppen, das verwendete experimentelle Paradigma sowie die eingesetzten Untersuchungs- und Analysemethoden betreffen. Jeder dieser Punkte wird im Folgenden ausführlich diskutiert.

Betrachtet man die demographischen Charakteristika der fünf experimentellen Gruppen, fällt auf, dass sowohl innerhalb der gesunden, älteren Kontrollgruppe als auch innerhalb der aMCI-Gruppe Personen mit dem genetischen Risikofaktor ApoE epsilon4 jünger waren als Personen ohne diesen Risikofaktor sowie eine tendenziell höhere Schulbildung und eine niedrigere Belastung im Depressionsfragebogen *Beck-Depressions-Inventar BDI II* (Hautzinger et al., 1995) aufwiesen. Allerdings war nur der Altersunterschied zwischen den Subgruppen der aMCI-Patienten mit und ohne ApoE epsilon4 statistisch signifikant. Weiterhin zeigte ein deutlich höherer Prozentsatz von Personen mit ApoE epsilon4 eine familiäre Vorbelastung bezüglich Morbus Alzheimer. Um sicherzustellen, dass der genannte statistisch signifikante Altersunterschied die behavioralen Ergebnisse nicht auf unzulässige Weise im Sinne einer konfundierenden Variable beeinflusste, wurde bei den statistischen Vergleichen der Testleistungen im Bereich der verwendeten neuropsychologischen Testbatterie sowie der Verhaltensdaten des „famous faces“-Paradigmas der beiden aMCI-Subgruppen die Variable „Alter“ als Kovariate berücksichtigt und eine nonparametrische Kovarianzanalyse (Quade, 1967) durchgeführt. Trotzdem ist denkbar, dass auch Faktoren wie die erwähnte familiäre Vorbelastung das Verhalten der Studienteilnehmer dahingehend beeinflussten, dass diese sich, wie bereits unter Punkt 4.1.2.2 diskutiert, aufgrund der Befürchtung, möglicherweise selbst an einer Alzheimer-Demenz zu erkranken oder bereits erkrankt zu sein, mehr anstrengten und motivierter waren, bei der neuropsychologischen Testung sowie bei der fMRT-Untersuchung gute Resultate zu erzielen, um so die Wahrscheinlichkeit, dass klinisch relevante Gedächtnisprobleme diagnostiziert wurden, möglichst gering zu halten. Diese motivationalen bzw. psychologischen Aspekte sowie weitere Faktoren wie beispielsweise das tendenziell, wenn auch nicht statistisch signifikante, höhere Bildungsniveau der epsilon4-Träger könnten dazu führen, dass in der vorliegenden Arbeit möglicherweise tatsächlich vorhandene, jedoch subtilere durch den ApoE-Genotyp verursachte kognitive Leistungsunterschiede keine statistische Signifikanz erreichten.

Einen weiteren methodischen Kritikpunkt stellen die relativ geringen Probandenzahlen der fünf experimentellen Gruppen dar. Während Gruppengrößen von 13 bis 17 Personen, wie sie in der vorliegenden Arbeit verwendet wurden, bei fMRT-Untersuchungen üblich sind und eine ausreichende Teststärke gewährleisten (Desmond & Glover, 2002; Thirion et al., 2007), ist davon auszugehen, dass möglicherweise vorhandene, subtile Gruppenunterschiede bei der Analyse der Ergebnisse der neuropsychologischen Testverfahren und der Verhaltensdaten des „famous faces“-Paradigmas sowie bei der VBM-Analyse aufgrund der geringen Gruppengrößen statistisch nicht signifikant wurden. So empfehlen Pell et al. (2008) eine Anzahl von jeweils 70 bis 90 Probanden sowohl in der Kontroll- als auch in der Patientengruppe, um Gruppenunterschiede hinsichtlich der Dichte der grauen Substanz im Bereich des Hippocampus und des Thalamus mittels VBM optimal detektieren zu können. Für die Analyse der Verhaltensdaten sind laut Bortz (2005) optimale Stichprobenumfänge von etwa 50 Personen pro Gruppe erforderlich, um eine ausreichend hohe Teststärke zu erhalten. In der vorliegenden Studie war es jedoch aus organisatorischen Gründen und aufgrund der gewählten strengen Ein- und Ausschlusskriterien (vgl. Punkt 2.1.1) nicht möglich, eine derartig hohe Anzahl von Probanden pro Gruppe zu untersuchen.

Weiterhin muss die Beschaffenheit des experimentellen „famous faces“-Paradigmas, welches während der fMRT-Untersuchung durchgeführt wurde, kritisch beleuchtet werden. Bei der Gesichtererkennungs-Bedingung bekamen alle Probanden die Instruktion neben expliziten Berühmtheitsurteilen, welche per Tastendruck abgegeben werden mussten, zu versuchen, innerlich auch die Namen von als berühmt beurteilten Personen abzurufen, ohne diese jedoch laut auszusprechen. Da dieser lediglich auf mentaler Ebene ablaufende Vorgang kein Verhaltenskorrelat hatte, konnte nicht überprüft werden, ob die Probanden diese Instruktion auch tatsächlich befolgten. Ein ähnliches Problem ergibt sich bei der Geschlechtsklassifikations-Bedingung. Hier wurden die Probanden instruiert, nicht auf die Berühmtheit der gezeigten berühmten und nicht berühmten Personen zu achten, sondern lediglich deren Geschlecht zu beurteilen. Auch hier war es nicht möglich zu überprüfen, ob die Probanden diese Instruktion befolgten oder ob entgegen der Instruktion dennoch ein Namensabruf der berühmten Personen stattfand. So berichtete etwa die Hälfte der Probanden, dass der Namensabruf während dieser Bedingung bei ihnen in mehr oder weniger automatisierter Weise ablief und sie es als schwierig empfanden, diesen willentlich zu unterdrücken. Mehrere Studien (z.B. Abramowitz, Tolin & Street, 2001; Wegner, 1994) weisen darauf hin, dass Versuche, Gedanken willentlich zu unterdrücken, eine eher entgegengesetzte Wirkung haben, da deren Frequenz signifikant zu- statt abnimmt. Dieser

Effekt, welcher in der psychologischen Literatur als „paradoxical thought suppression“ bekannt ist, trat möglicherweise auch in der vorliegenden Studie im Zusammenhang mit der Geschlechtsklassifikations-Bedingung auf und führte dazu, dass – wie bereits unter Punkt 4.3.1.2 und 4.3.1.3 diskutiert – die beiden experimentellen Bedingung „Gesichtererkennung“ und „Geschlechtsklassifikation“ letztendlich hinsichtlich der mit ihnen assoziierten Gedächtnisprozesse sehr ähnlich waren.

Kritikwürdig ist auch die Annahme, dass die Gruppen der jüngeren und älteren Kontrollprobanden als auch die Subgruppen mit und ohne den genetischen Risikofaktor ApoE epsilon4 hinsichtlich ihres BOLD-Signals uneingeschränkt vergleichbar sind. So gibt es deutliche Hinweise darauf, dass die Mechanismen, auf denen die, dem BOLD-Signal zugrunde liegende, neurovaskuläre Kopplung basiert, durch normale Alterungsprozesse sowie psychiatrische und neurologische Erkrankungen verändert werden (D’Esposito, Deouell & Gazzaley, 2003). Normale Alterungsprozesse führen Farkas und Luiten (2001) zufolge bereits ab dem vierten Lebensjahrzehnt zu bedeutsamen mikrovaskulären Veränderungen auf zerebraler Ebene. Eine Studie von Mehagnoul-Shipper et al. (2002), bei welcher Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) sowie fMRT zum Einsatz kamen, weist zudem auf eine alterassozierte Reduktion zerebraler Oxygenierungsprozesse hin. Mehrere Studien untersuchten die Auswirkung dieser altersassozierten Veränderungen auf die zeitlichen und räumlichen Charakteristika der HRF (*Haemodynamic Response Function*; Boynton et al., 1996), welche eine Abbildung des zeitlichen Verlaufs des BOLD-Signals darstellt. Hierzu wurden experimentelle Paradigmen wie beispielsweise einfache motorische oder visuelle Aufgaben gewählt, bei denen angenommen werden konnte, dass diese bei jüngeren und älteren Probanden zu äquivalenter neuronaler Aktivierung führen. So konnten D’Esposito, Zarahn, Aguirre und Rypma (1999) sowie Huettel et al. (2001) zeigen, dass die Form der HRF und ihr Amplitudenmaximum bei beiden Altersgruppen identisch sind, wobei die älteren Probanden jedoch verglichen mit jüngeren Probanden ein signifikant erhöhtes Signal-zu-Rauschen-Verhältnis aufwiesen. Dieses beeinträchtigt die Identifikation von durch das jeweilige Paradigma aktivierten Voxeln und führt somit zu einer geringeren räumlichen Ausdehnung signifikant aktivierter Voxelcluster bei älteren Probanden, was dann eventuell fälschlicherweise als reduzierte neuronale Aktivität interpretiert wird. Hesselman et al. (2001) hingegen beobachteten, im Gegensatz zu den beiden zuletzt genannten Studien, eine Abnahme der Amplitude des BOLD-Signals mit zunehmendem Alter und ebenfalls eine reduzierte Anzahl signifikant aktivierter Voxel im sensomotorischen Kortex während einer sogenannten „finger-tapping“-Aufgabe, bei der einfache Fingerbewegungen ausgeführt

werden mussten. In eine ähnliche Richtung gehen die Befunde von Raemaekers, Vink, van den Heuvel, Kahn und Ramsey (2006), welche in einer fMRT-Studie zu Pro- und Antisakkaden eine globale Reduktion des BOLD-Signals bei älteren Erwachsenen fanden. Bezüglich des ApoE-Genotyps gibt es Hinweise, dass der genetische Risikofaktor ApoE epsilon4 nicht nur einen wesentlichen Risikofaktor für die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz darstellt, sondern auch mit einer tendenziell höheren Auftretenswahrscheinlichkeit von kardiovaskulären Erkrankungen (z.B. Bennet et al., 2007; Eichner et al., 2002) sowie von Arteriosklerose und mikrovaskulären Läsionen auf zerebraler Ebene assoziiert ist (Yip et al., 2005). In diesem Zusammenhang sei eine Studie von Piniero, Pendlebury, Johansen-Berg und Matthews (2002) erwähnt, die darauf hindeutet, dass eine asymptomatische diffuse mikrovaskuläre Pathologie, wie sie möglicherweise auch bei ApoE epsilon4-Trägern vorliegt, ebenfalls zu Veränderungen des BOLD-Signals führt, welche sich dahingehend äußern, dass der Verlauf der HRF zeitlich verzögert und das Amplitudenmaximum vermindert ist. Zusammenfassend kann man sagen, dass die genannten Ergebnisse darauf hindeuten, dass eine reduzierte kortikale Aktivierung im Zusammenhang mit normalen Alterungsprozessen und dem Einfluss des ApoE-Genotyps zumindest teilweise Veränderungen der neurovaskulären Koppelung widerspiegeln kann und deshalb nur mit Vorbehalt als Ausdruck verminderter neuronaler Aktivität interpretiert werden darf.

Weitere methodische Probleme ergeben sich aus Gruppenunterschieden in der Gehirnmorphologie sowie aus der Normalisierung, d.h. der Anpassung der funktionellen und strukturellen Daten jedes individuellen Probanden an ein Standardgehirn im Rahmen der räumlichen Vorverarbeitung der fMRT-Daten (vgl. Punkt 2.4.1.2). Hinsichtlich morphologischer Gruppenunterschiede besteht die Gefahr, dass eine alters- oder erkrankungsbedingte zerebrale Atrophie als konfundierender Faktor bei der statistischen Auswertung der fMRT-Daten zu einer verringerten Anzahl signifikant aktivierter Voxel führt, welche dann fälschlicherweise als verminderte kortikale Aktivierung interpretiert wird (Samanez-Larkin & D'Esposito, 2008). Die Normalisierung kann dazu führen, dass aufgrund interindividueller Unterschiede der Gehirnstrukturen eine Anpassung an das Standardgehirn bei manchen Personen nur suboptimal möglich ist und es zu geringfügigen strukturellen Verschiebungen kommt. Als Folge davon ist es möglich, dass vor allem bei kleineren Hirnregionen wie beispielsweise dem Hippocampus die Hirnaktivierung nicht der exakt richtigen Hirnstruktur zugeordnet werden kann.

#### 4.5.2 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse

Die in der vorliegenden Arbeit gewonnenen Ergebnisse beleuchten den Einfluss gesunden Alterns sowie wesentlicher Risikofaktoren für die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz, nämlich kognitiven Beeinträchtigungen im Rahmen einer aMCI und dem genetischen Risikofaktor ApoE epsilon4, auf neuropsychologischer, neurofunktioneller sowie neurostruktureller Ebene.

Die Ergebnisse der **neuropsychologischen Testbatterie** sind aufgrund der geringen Probandenanzahlen der experimentellen Gruppen mit Vorsicht zu interpretieren. Die gefundenen Ergebnisse stimmen jedoch weitgehend mit bisherigen Forschungsbefunden überein. Gesunde Alterungsprozesse führten in der vorliegenden Studie zu signifikanten Beeinträchtigungen im Bereich visuoperzeptiver Fähigkeiten sowie zu leichten Einbußen im Bereich des episodischen Gedächtnisses, welche vor allem die Enkodierung zu lernender Gedächtnisinhalte betrafen. Hingegen traten im Bereich des semantischen Gedächtnisses, welches durch das verwendete „famous faces“-Paradigma geprüft wurde, keine signifikanten Alterseffekte auf, was für die Vermutung spricht, dass es sich bei semantischen Gedächtnisfunktionen um sogenannte „kristallisierte“ Fähigkeiten handelt, die über die Lebensspanne weitgehend stabil bleiben. Im Hinblick auf Aufmerksamkeitsfunktionen waren die älteren, gesunden Probanden gegenüber den jungen Kontrollprobanden insbesondere bei höheren Aufmerksamkeitsprozessen wie beispielsweise der kognitiven Flexibilität beeinträchtigt. Pathologische Alterungsprozesse im Sinne einer aMCI manifestierten sich hingegen am stärksten im Bereich des episodischen und semantischen Gedächtnisses sowie ebenfalls bei höheren Aufmerksamkeitsfunktionen. Die Beeinträchtigungen der aMCI-Patienten bei der im Rahmen des „famous faces“-Paradigmas geforderten Identifikation der präsentierten berühmten Personen und deren Namensabruf replizieren die Ergebnisse mehrerer neuropsychologischer Studien (z.B. Ahmed et al., 2008; z.B. Estevez-Gonzalez et al., 2004 b; Thompson et al., 2002; Vogel et al., 2005; Joubert et al., 2008; Thompson et al., 2002; Vogel et al., 2005), denen zufolge das Wissen über berühmte Personen gegenüber pathologischen Alterungsprozessen besonders vulnerabel ist. Hingegen waren keine signifikanten Effekte auf visuoperzeptive Fähigkeiten sowie auf die Leistung in einfachen Arbeitsgedächtnis- und Reaktionszeitaufgaben nachweisbar, was für die Vermutung spricht, dass die Beeinträchtigungen von aMCI-Patienten beim Erkennen und Benennen berühmter Personen nicht durch Defizite in den genannten Bereichen erklärbar sind. Der ApoE-Genotyp zeigte zumindest im Rahmen der vorliegenden Studie sowohl bei Gesunden als auch bei aMCI-Patienten keinen differentiellen Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit. Der

letztgenannte Befund ist kongruent mit der aktuellen Literatur (z.B. Estevez-Gonzalez et al., 2004 a; Jorm et al., 2007; Kleiman et al., 2006) und kann dahingehend interpretiert werden, dass der ApoE-Genotyp lediglich einen Risikofaktor für die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz darstellt, jedoch selbst keinen bedeutsamen Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit hat. Die bisher in einigen Studien (z.B. Adamson et al., 2008; Caselli et al., 2004; Schultz et al., 2008; Zehnder et al., 2008) bei gesunden Probanden gefundenen ApoE-assoziierten Leistungsunterschiede vor allem im Bereich des episodischen Gedächtnisses resultieren vermutlich, wie bereits von Cherbuin et al. (2007) postuliert, aus der Tatsache, dass bei als kognitiv unauffällig klassifizierten Personen, bei denen der Genotyp ApoE epsilon4 vorlag, im Rahmen einer beginnenden Demenzentwicklung erste, subtile kognitive Defizite auftraten, die jedoch noch nicht schwer genug waren, als dass eine aMCI diagnostiziert werden konnte. Die genannten Leistungsunterschiede würden in diesem Fall folglich nicht durch den ApoE-Genotyp verursacht, sondern wären als klinische Manifestation einer beginnenden aMCI zu interpretieren.

Das verwendete „famous faces“-Paradigma führte bei der Gruppe der gesunden, jungen Probanden zur Aktivierung klassischer Gesichtsareale im Bereich des Gyrus fusiformis sowie des okzipitalen und inferioren frontalen Kortex, was für die Validität des Paradigmas spricht. Zusätzlich aktivierte das Paradigma Areale des MTL wie den Gyrus parahippocampalis und den Hippocampus. Dies repliziert die Ergebnisse mehrerer Studien (z.B. Manns et al., 2003; Ryan et al., 2008), und lässt vermuten, dass die hippocampale Formation nicht nur für die Abspeicherung und den Abruf episodischer, sondern auch semantischer Gedächtnisinhalte zuständig ist, sofern diese auch autobiographisch-episodische Komponenten beinhalten, wie es beim Erkennen und Benennen der Gesichter berühmter Personen der Fall ist. Eine differentielle Beteiligung der MTL-Areale an unterschiedlichen Aspekten (d.h. expliziter Abruf vs. implizite Vertrauensurteile) semantischer Gedächtnisaufgaben, wie sie beispielsweise von Elfgrén et al. (2006) beobachtet wurde, konnte hingegen im Rahmen der vorliegenden Studie nicht nachgewiesen werden. Eine mögliche Ursache hierfür ist – wie bereits diskutiert – dass sich die verwendeten experimentellen Bedingungen „Gesichtererkennung“ und „Geschlechtsklassifikation“ hinsichtlich der mit ihnen assoziierten Gedächtnisprozesse nicht ausreichend voneinander unterscheiden und deshalb auch die dadurch hervorgerufene Aktivierung im MTL nicht signifikant unterschiedlich war. Die Aktivierung des MTL bei den jungen, gesunden Kontrollprobanden erlaubte es darüber hinaus, mögliche Aktivierungsunterschiede abzubilden, die im Rahmen gesunden sowie pathologischen Alterns im Hippocampus und

Gyrus parahippocampalis auftreten. Auf diesen Arealen lag ein wichtiger Fokus der vorliegenden Studie, da die Ergebnisse mehrerer neuropathologischer sowie funktionell-bildgebender Studien (z.B. Braak & Braak, 1991; Jellinger, 2006; Johnson et al., 2006) darauf hinweisen, dass sich dort die frühesten pathologischen Veränderungen im Rahmen einer beginnenden Alzheimer-Demenz manifestieren.

Auf **neurofunktioneller Ebene** führten gesunde Alterungsprozesse zu einer räumlich ausgedehnteren kortikalen Aktivierung sowie zur Rekrutierung zusätzlicher Hirnareale wie dem posterioren cingulären Kortex, dem Precuneus sowie dem medialen Gyrus frontalis. Diese kortikale „Überrekrutierung“ resultiert möglicherweise aus Kompensationsprozessen auf neurofunktioneller Ebene. Auf diese Weise könnte trotz einer altersabhängigen Abnahme der Effizienz der neuronalen Verarbeitung eine weitgehend gleichbleibende kognitive Leistungsfähigkeit aufrechterhalten werden. Diese Hypothese wird durch die Beobachtung gestützt, dass sich die älteren, gesunden Probanden hinsichtlich ihrer Performanz im „famous faces“-Paradigma nicht bedeutsam von den jungen, gesunden Probanden unterschieden. Eine weitere Erklärungsmöglichkeit sind die Verwendung anderer kognitiver Strategien sowie motivationale Prozesse auf Seiten der älteren Kontrollprobanden. Die Annahmen des von Cabeza et al. (2002) aufgestellten HAROLD-Modell's bestätigten sich in der vorliegenden Studie jedoch nicht, da bei der Gruppe der älteren, gesunden Personen verglichen mit der Gruppe der jungen, gesunden Personen keine Asymmetriereduktion der kortikalen Aktivierung beobachtbar war. Zudem zeigte die durchgeführte ROI-Analyse eine altersbedingte Hypoaktivierung im linken Gyrus parahippocampalis, welche jedoch deutlich schwächer ausgeprägt war als bei den aMCI-Patienten. Diese Aktivierungsminderung ist als Vulnerabilitätsfaktor zu interpretieren, der als Erklärung dafür dienen kann, warum mit zunehmendem Alter das Risiko ansteigt, eine Alzheimer-Demenz zu entwickeln. Pathologische Alterungsprozesse manifestierten sich dahingehend, dass aMCI-Patienten verglichen mit gesunden, älteren Kontrollpersonen eine insgesamt weniger ausgedehnte kortikale Aktivierung zeigten. Insbesondere war sowohl in den durchgeführten Gruppenstatistiken als auch in den ROI-Analysen eine deutliche Hypoaktivierung in alzheimerassoziierten Hirnarealen wie dem Gyrus parahippocampalis und dem posterioren cingulären Kortex zu beobachten. Die genannte Hypoaktivierung stellt vermutlich das neuronale Korrelat der bei aMCI-Patienten vorhandenen signifikanten Defizite hinsichtlich der Identifikation und des Benennens berühmter Personen dar, welche in der vorliegenden Studie mit Hilfe des verwendeten „famous faces“-Paradigmas objektiviert werden konnten. Wie bereits unter Punkt 4.3.2.1 b) erwähnt, kann die gefundene Hypoaktivierung gemäß der

sogenannten „Kompensationstheorie“ (Celone et al., 2006; Dickerson & Sperling, 2008; Wierenga & Bondi, 2007) als Ausdruck dafür interpretiert werden, dass neurodegenerative Prozesse bei den in der vorliegenden Studie untersuchten Patienten bereits soweit fortgeschritten waren, dass neuronale Kompensationsprozesse im Sinne einer Hyperaktivierung nicht mehr möglich waren, und es deshalb auf Verhaltensebene zu deutlichen kognitiven Beeinträchtigungen vor allem im Bereich des Gedächtnisses und damit korrelierend zu einer pathologischen Hypoaktivierung in MTL-Arealen kam, welche wesentlich an Gedächtnisprozessen beteiligt sind. Der Einfluss des genetischen Risikofaktors ApoE epsilon4 führte in der vorliegenden Untersuchung ebenfalls zu einer kortikalen Hypoaktivierung. Während diese bei asymptomatischen, d.h. kognitiv unauffälligen Personen lediglich in alzheimerassoziierten Arealen wie dem Gyrus parahippocampalis sowie dem posterioren cingulären Kortex auftrat, war bei der Subgruppe der aMCI-Patienten mit dem Genotyp ApoE epsilon4 neben der Hypoaktivierung in den genannten MTL-Arealen eine reduzierte Aktivierung in multiplen Hirnarealen wie dem Gyrus frontalis inferior, dem Gyrus fusiformis sowie dem Cerebellum beobachtbar. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass der ApoE-Genotyp sowohl kognitiv unauffällige epsilon4-Träger als auch aMCI-Patienten mit ApoE epsilon4 aufgrund neurofunktioneller Auffälligkeiten vor allem in alzheimerassoziierten Hirnstrukturen im Sinne einer höheren Vulnerabilität für die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz prädisponiert. Die bei den epsilon4-Trägern gefundene Hypoaktivierung ist jedoch subtilerer Natur als die durch eine aMCI verursachte Hypoaktivierung. Die ApoE-assoziierte Aktivierungsreduktion kann deshalb als „latentes“ Merkmal betrachtet werden, welches in der vorliegenden Studie im Gegensatz zu der durch eine aMCI bedingten Aktivierungsminderung kein Verhaltenskorrelat hatte, da Personen mit und ohne den Genotyp ApoE epsilon4 keine signifikant unterschiedlichen Leistungen in der neuropsychologischen Testbatterie sowie im „famous faces“-Paradigma zeigten. In diesem Zusammenhang ist es auch wichtig zu erwähnen, dass die bei epsilon4-Trägern beobachtete kortikale Hypoaktivierung vor allem in MTL-Arealen nicht durch mögliche konfundierende Variablen wie beispielsweise ein höheres Bildungsniveau oder ein geringeres Lebensalter erklärt werden kann, da die Studienteilnehmer mit dem genetischen Risikofaktor ApoE epsilon4 eine tendenziell höhere Schulbildung aufwiesen als Teilnehmer ohne diesen Risikofaktor sowie tendenziell bzw. innerhalb der Gruppe der aMCI-Patienten sogar signifikant jünger waren.

Die Ergebnisse der **VBM-Analysen** sind ähnlich wie die Ergebnisse der neuropsychologischen Untersuchung aufgrund der insgesamt relativ geringen Probanden-

anzahlen der Versuchsgruppen nur mit Vorbehalt zu interpretieren. Gesunde Alterungsprozesse waren mit einer deutlichen Atrophie vor allem im Bereich des präfrontalen Kortex assoziiert und bestätigen die von Grieve et al. (2005) aufgestellte sogenannte „developmental hypothesis“, der zufolge Kortexregionen, welche sich im Verlauf der Phylo- / Ontogenese am spätesten entwickeln, am vulnerabelsten gegenüber Alterungsprozessen sind. Hingegen war der Einfluss pathologischen Alterns auf neurostruktureller Ebene eher schwach ausgeprägt, da aMCI-Patienten lediglich bilateral im Bereich des superioren Parietallappens im Vergleich zu den gesunden, älteren Kontrollpersonen eine signifikante Atrophie aufwiesen. Der ApoE-Genotyp zeigte zumindest im Rahmen der vorliegenden Studie keinen differentiellen Einfluss auf die Dichte der grauen Substanz.

Insgesamt machen die Ergebnisse der vorliegenden Studie deutlich, dass sich Risikofaktoren für die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz wie eine aMCI sowie der ApoE-Genotyp auf neurofunktioneller, jedoch nicht auf neuropsychologischer oder neurostruktureller Ebene äußern. Dies spricht für die Vermutung, dass im Rahmen neurodegenerativer Erkrankungen neurofunktionelle Veränderungen morphologischen Veränderungen vorausgehen (Wierenga & Bondi, 2007). Die gefundenen Ergebnisse deuten darauf hin, dass bei aMCI-Patienten neurofunktionelle Auffälligkeiten im Sinne einer Aktivierungsminderung vor allem in alzheimerassoziierten Hirnarealen wie dem Gyrus parahippocampalis vorliegen, ohne dass in diesen Regionen bereits ein signifikanter Neuronenuntergang stattgefunden hat. Dieser Befund ist kongruent mit den Ergebnissen einer fMRT-Untersuchung von Dickerson et al. (2005), bei der aMCI-Patienten ebenfalls pathologische Aktivierungsmuster im MTL aufwiesen ohne dass in diesem Bereich eine bedeutsame Atrophie vorlag. Ähnliches gilt für den ApoE-Genotyp, welcher als angeborener Vulnerabilitätsfaktor zu neurofunktionellen Auffälligkeiten führt lange bevor klinisch relevante Symptome wie beispielsweise Beeinträchtigungen im Bereich des Gedächtnisses auftreten. Diese Vermutung wird auch die Ergebnisse einer Studie von Filbey et al. (2006) gestützt, bei welcher der genetische Risikofaktor ApoE epsilon4 bereits bei jungen, gesunden Erwachsenen im Alter von durchschnittlich 25 Jahren mit einer möglicherweise kompensatorischen Hyperaktivierung multipler Kortexareale assoziiert war. Basierend auf diesem Wissen erscheint der Einsatz präventiver Behandlungsformen, welche neuroprotektive Strategien beinhalten, beim Vorliegen der beiden genannten Risikofaktoren am erfolgsversprechendsten, da so ein nennenswerter, irreversibler Neuronenuntergang im Rahmen pathologischer neurodegenerativer Prozesse eventuell abgeschwächt bzw. zumindest zeitlich verzögert werden kann.

### 4.5.3 Ausblick

Die Befunde der vorliegenden Arbeit zeigen, dass Aktivierungsveränderungen in Hirnarealen wie beispielsweise dem Gyrus parahippocampalis im Rahmen gesunder sowie pathologischer Alterungsprozesse nicht nur mittels episodischer, sondern auch mittels semantischer Gedächtnisaufgaben wie dem Erkennen und Benennen berühmter Personen abgebildet werden können. So gelang es in der vorliegenden Studie die neuronalen Korrelate der bereits auf neuropsychologischer Ebene bekannten und in mehreren Untersuchungen replizierten Defizite von aMCI-Patienten bei sogenannten „famous faces“-Tests zu identifizieren. Weiterhin liefert die Studie wichtige Informationen über den Einfluss des genetischen Risikofaktors ApoE epsilon4 auf die kortikale Aktivierung bei Gesunden sowie bei aMCI-Patienten.

Im Hinblick auf zukünftige Untersuchungen sind mehrere Modifikationen der vorliegenden Arbeit denkbar. Um möglicherweise bestehende subtilere Gruppenunterschiede auf neuropsychologischer und neurostruktureller Ebene erfassen zu können, ist es empfehlenswert, größere Stichprobenumfänge zu untersuchen, um eine höhere statistische Teststärke zu erhalten. Da sowohl das Vorliegen einer aMCI als auch des Genotyps ApoE epsilon4 wichtige Risikofaktoren, aber weder eine hinreichende noch eine notwendige Voraussetzung für die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz darstellen, wäre zudem die Durchführung einer Längsschnittuntersuchung angebracht. In diesem Zusammenhang interessiert vor allem die Fragestellung, ob sogenannte „Konverter“, d.h. Personen die während des Follow-up-Zeitraumes eine klinisch manifeste Alzheimer-Demenz entwickeln, bereits zum Zeitpunkt der Baseline-Messung zu Untersuchungsbeginn andere kortikale Aktivierungsmuster aufweisen als „non-Konverter“, deren kognitiver Status weitgehend stabil bleibt. Bis zum jetzigen Zeitpunkt haben bereits einige Studien neurostrukturelle Unterschiede (z.B. Chetelat et al., 2005; Hämäläinen et al., 2007) sowie neuropsychologische Unterschiede (z.B. Estevez-Gonzalez et al., 2004 b) zwischen „Konvertern“ und „Non-Konvertern“ untersucht, aber es existieren bisher keine fMRT-Studien zu Unterschieden auf neurofunktioneller Ebene. Würden sich signifikante und replizierbare Unterschiede hinsichtlich der kortikalen Aktivierung zwischen den beiden genannten Gruppen ergeben, welche sich nicht nur auf Gruppenebene, sondern auch bei individuellen Personen manifestieren, und die mittels relativ einfach durchzuführender und auszuwertender experimenteller Paradigmen objektiviert werden könnten, könnte fMRT möglicherweise auch im klinischen Alltag als ergänzende Methode bei der Risikoabschätzung bezüglich der Entwicklung einer Demenzerkrankung zum Einsatz kommen.

Hinsichtlich des ApoE-Genotyps wäre es von besonderem wissenschaftlichem Interesse, die neurofunktionellen Korrelate des genetischen Risikofaktors ApoE epsilon4 bereits bei jungen gesunden Erwachsenen zu untersuchen. Die wenigen bisher veröffentlichten funktionell-bildgebenden Studien (z.B. Filbey et al., 2006; Mondadori et al., 2007; Reiman et al., 2004) zu dieser Fragestellung liefern widersprüchliche Befunde, da junge epsilon4-Träger verglichen mit epsilon3-Trägern in Abhängigkeit von der jeweiligen Studie entweder eine kortikale Hypo- oder Hyperaktivierung zeigen. Weiterhin erscheint es sinnvoll, in diesem Zusammenhang den Einfluss der sogenannten „genetic dose“ näher zu untersuchen. Darunter versteht man, dass homozygote epsilon4-Träger deutlich stärkere Beeinträchtigungen auf neurostruktureller und neurofunktioneller Ebene (z.B. Lind et al., 2006a; Lind et al., 2006b; Reiman et al., 2005) zeigen als heterozygote epsilon4-Träger sowie ein deutlich höheres Erkrankungsrisiko aufweisen (Corder et al., 1993). Die Tatsache, dass die Allelvariante epsilon4 in homozygoter Form in der Normalbevölkerung bei lediglich ein bis zwei Prozent aller Personen vorliegt (Gottlieb et al., 2005) und dieser Prozentsatz auch bei Patienten mit einer klinisch manifesten Alzheimer-Demenz nur auf etwa 14 Prozent ansteigt (Blacker & Tanzi, 1998) erschwert es jedoch deutlich, für statistische Analysen ausreichend große Stichproben von homozygoten epsilon4-Trägern zu finden. So war auch in der vorliegenden Studie der Prozentsatz der homozygoten Genträger insgesamt gering und betrug innerhalb der Subgruppe der gesunden, älteren Kontrollpersonen 5.88 Prozent und innerhalb der Subgruppe der aMCI-Patienten 18.75 Prozent, weshalb eine weitere Aufteilung der beiden Subgruppen mit dem genetischen Risikofaktor ApoE epsilon4 in homo- und heterozygote Genträger sowie darauf aufbauende statistische Analysen sowohl der neuropsychologischen Daten als auch der fMRT- und VBM-Daten aufgrund der zu erwartenden geringen statistischen Teststärke als nicht sinnvoll erschienen. Die für die genannten Fragestellungen erforderliche ApoE-Genotypisierung wirft zudem wichtige ethische Fragen auf. So erscheint die Bestimmung des ApoE-Genotyps bei gesunden älteren Probanden und insbesondere bei gesunden jungen Erwachsenen aus ethischer Sicht problematisch solange keine effektiven Präventions- oder Behandlungsmöglichkeiten der Alzheimer-Demenz existieren.

Die diskutierten Ergebnisse machen deutlich, dass Risikofaktoren wie der ApoE-Genotyp sowie das Vorliegen kognitiver Defizite im Rahmen einer aMCI die funktionelle Integrität vor allem von alzheimerassoziierten Hirnregionen wie dem MTL in bedeutsamer Weise beeinträchtigen und somit die Vulnerabilität der betroffenen Personen für die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz deutlich erhöhen. Angesichts dieser Erkenntnisse bleibt zu hoffen, dass in den kommenden Jahren effektive neuroprotektive

Präventionsstrategien entwickelt werden. Erste erfolgversprechende Ergebnisse liefern Studien (z.B. Hooijmans & Kiliaan, 2008; Mulder et al., 2001; Petot et al., 2003), welche darauf hindeuten, dass eine cholesterinarme Ernährung nicht nur das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen senkt, sondern insbesondere bei ApoE epsilon4-Trägern auch einen wichtigen protektiven Faktor bezüglich der Entwicklung einer Alzheimer-Demenz darstellt. Große therapeutische Hoffnungen werden zudem auf die Entwicklung innovativer Therapieverfahren wie einer sogenannten „Alzheimer-Impfung“ gerichtet, die auf eine Reduktion der für Morbus Alzheimer charakteristischen amyloiden Plaques im Gehirn abzielt, indem eine Immunisierung in Form von Antikörpern gegen A $\beta$ 42 induziert wird (Okura & Matsumoto, 2007; Shah et al., 2008). Nachdem die klinische Erprobung dieser Impfung im Jahr 2002 abgebrochen werden musste, da bei einem Teil der Patienten schwere Nebenwirkungen in Form einer aseptischen T-lymphozytären Meningoenzephalitis aufgetreten waren (Orgogozo et al., 2003), wird aktuell an nebenwirkungsärmeren Impfstoffen geforscht.

# Literaturverzeichnis

- Abramowitz, J.S., Tolin, D.F. & Street, G.P. (2001). Paradoxical effects of thought suppression: a meta-analysis of controlled studies. *Clinical Psychology Review*, **21**, 683-703.
- Aebi, C. (2002). *Validierung der neuropsychologischen Testbatterie CERAD-NP. Eine Multi-Center Studie*. Dissertation, Universität Basel.
- Adamson, M.M., Landy, K.M., Duong, S., Fox-Bosetti, S., Ashford, J.W., Murphy, G.M., Weiner, M. & Taylor, J.L. (2008). Apolipoprotein E epsilon4 influences on episodic recall and brain structures in aging pilots. *Neurobiology of Aging*, in press.
- Ahmed, S., Arnold, R., Thompson, S.A., Graham, K.S. & Hodges, J.R. (2008). Naming of objects, faces and buildings in mild cognitive impairment. *Cortex*, **44**, 746-752.
- Albert, M., Blacker, D., Moss, M.B., Tanzi, R. & Mc Ardle, J.J. (2007). Longitudinal change in cognitive performance among individuals with mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, **21**, 158-169.
- American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4<sup>th</sup> ed.) (DSM IV)*. Washington DC: American Psychiatric Press.
- Arnaiz, E. & Almkvist, O. (2003). Neuropsychological features of mild cognitive impairment and preclinical Alzheimer's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, **107**, 34-41.
- Artero, S., Petersen, R., Touchon, J. & Ritchie, K. (2006). Revised criteria for mild cognitive impairment: validation within a longitudinal population study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, **22**, 465-470.
- Ashburner, J. & Friston, K.J. (2000). Voxel-Based Morphometry – The Methods. *NeuroImage*, **11**, 805-821.
- Baddeley, A.D. (1986). *Working memory*. Oxford: Oxford University Press.
- Badre, D. & Wagner, A.D. (2007). Left ventrolateral prefrontal cortex and the cognitive control of memory. *Neuropsychologia*, **45**, 2883-2901.
- Baltes, P.B. & Lindenberger, U. (1997). Emergence of a powerful connection between sensory and cognitive functions across the adult life span: a new window to the study of cognitive aging? *Psychology of Aging*, **12**, 12-21.
- Barbeau, E., Didic, M., Tramon, E., Felician, O., Joubert, S., Sontheimer, A., Ceccaldi, M. & Poncet, M. (2004). Evaluation of visual recognition memory in MCI patients. *Neurology*, **62**, 1317-1322.
- Barth, S., Schönknecht, P., Pantel, J. & Schröder, J. (2005). Neuropsychologische Profile in der Demenzdiagnostik: Eine Untersuchung mit der CERAD-NP-Testbatterie. *Fortschritte der Neurologie und Psychiatrie*, **73**, 1-9.
- Beach, T.G. (2008). Physiologic origins of age-related beta-amyloid deposition. *Neurodegenerative Disorders*, **5**, 143-145.

- Beck, A.T., Steer, R.A. & Brown, G.K. (1996). *Beck Depression Inventory – Second Edition. Manual*. San Antonio: TX: The Psychological Corporation.
- Bennet, A.M., Di Angelantonio, E., Ye, Z., Wensley, F., Dahlin, A., Ahlbom, A., Keavney, B., Collins, R., Wiman, B., de Faire, U. & Danesh, J. (2007). Association of apolipoprotein E genotypes with lipid levels and coronary risk. *Journal of the American Medical Association*, **298**, 1300-1311.
- Bennett, I.J., Golob, E.J., Parker, E.S. & Starr, A. (2006). Memory evaluation in mild cognitive impairment using recall and recognition tests. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, **28**, 1408-1422.
- Benton, A.L., Sivan, A.B., Hamsher, K. deS., Varney, N.R. & Spreen, O. (1978). *Benton Facial Recognition Test*. Lutz: Psychological Assessment Resources Inc.
- Belleville, S., Sylvain-Roy, S., de Boysson, C. & Menard, M.C. (2008). Characterizing the memory changes in persons with mild cognitive impairment. *Progress in Brain Research*, **169**, 365-375.
- Berent, S., Giordani, B. & Foster, N. (1999). Neuropsychological function and cerebral glucose utilization in isolated memory impairment and Alzheimer's disease. *Journal of Psychiatric Research*, **33**, 7-16.
- Bernard, F.A., Bullmore, E.T., Graham, K.S., Thompson, S.A., Hodges, J.R. & Fletcher, P.C. (2004). The hippocampal region is involved in successful recognition of both remote and recent famous faces. *NeuroImage*, **22**, 1707-1714.
- Berteau-Pavy, F., Park, B. & Raber, J. (2007). Effects of sex and APOE epsilon4 on object recognition and spatial navigation in the elderly. *Neuroscience*, **147**, 6-17.
- Bernard, F.A., Bullmore, E.T., Graham, K.S., Thompson, S.A., Hodges, J.R. & Fletcher, P.C. (2004). The hippocampal region is involved in successful recognition of both remote and recent famous faces. *NeuroImage*, **22**, 1704-1714.
- Beyersdorf, D.Q., Ferguson, J.L., Hillier, A., Sharma, U.K., Nagaraja, H.N., Bornstein, R.A. & Scharre, D.W. (2007). Problem solving ability in patients with mild cognitive impairment. *Cognitive and Behavioral Neurology*, **20**, 44-47.
- Blacker, D., Haines, J.L., Rodes, L., Terwedow, H., Go, R.C., Harrell, L.E., Perry, R.T., Bassett, S.S., Chase, G. Meyers, D., Albert, M.S. & Tanzi, R. (1997). ApoE-4 and age at onset of Alzheimer's disease: the NIMH genetics initiative. *Neurology*, **48**, 139-147.
- Blacker, D. & Tanzi, R.E. (1998). The genetics of Alzheimer disease: current status and future prospects. *Archives of Neurology*, **55**, 294-296.
- Blackford, R.C. & La Rue, A. (1989). Criteria for diagnosing age-associated memory impairment: proposed improvement from the field. *Developmental Neuropsychology*, **5**, 295-306.
- Bokde, A.L.W., Lopez-Bayo, P., Meindl, T., Pechler, S., Born, C., Faltraco, F., Teipel, S.J., Möller, H.-J. & Hampel, H. (2006). Functional connectivity of the fusiform gyrus during a face-matching task in subjects with mild cognitive impairment. *Brain*, **129**, 1113-1124.
- Bondi, M.W., Houston, W.S., Eyler, L.T. & Brown, G.G. (2005). fMRI evidence of compensatory mechanisms in older adults at genetic risk for Alzheimer disease. *Neurology*, **64**, 501-508.

- Bortz, J. (2005). *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler* (6. Aufl.). Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Boynton, G.M., Engel, S.A., Glover, G.H. & Heeger, D.J. (1996). Linear systems analysis of functional magnetic resonance imaging in human v1. *Journal of Neuroscience*, **16**, 4207-4221.
- Braak, H. & Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathologica*, **82**, 239-259.
- Brennan, M., Welsh, M.C. & Fisher, C.B. (1997). Aging and executive function skills: an examination of a community-dwelling older adult population. *Perceptual & Motor Skills*, **84**, 1187-1197.
- Brickman, A.M., Zimmerman, M.E., Paul, R.H., Grieve, S.M., Tate, D.F., Cohen, R.A., Williams, L.M., Clark, R. & Gordon, E. (2006). Regional white matter and neuropsychological functioning across the adult lifespan. *Biological Psychiatry*, **60**, 444-453.
- Brown, M.W. & Aggleton, J.P. (2001). Recognition memory: what are the roles of the perirhinal cortex and hippocampus? *Nature Reviews Neuroscience*, **2**, 51-61.
- Bruce, V. & Young, A. (1986). Understanding face recognition. *British Journal of Psychology*, **77**, 305 - 332.
- Bryan, J. & Luszcz, M.A. (2000). Measurement of executive function: considerations for detecting adult age differences. *Journal of Experimental Neuropsychology*, **22**, 40-55.
- Buckner, R.L., Snyder, A.Z., Shannon, B.J., LaRossa, G., Sachs, R., Fotenos, A.F., Sheline, Y., Klunk, W.E., Mathis, C.A., Morris, J.C. & Mintun, M.A. (2005). Molecular, structural, and functional characterization of Alzheimer's disease: evidence for a relationship between default activity, amyloid, and memory. *Journal of Neuroscience*, **24**, 7709-7717.
- Burgess, N., Maguire, E.A., Spiers, H.J. & O'Keefe, J. (2001). A temporoparietal and prefrontal network for retrieving the spatial context of lifelike events. *NeuroImage*, **14**, 439-453.
- Burggren, A.C., Zeineh, M.M., Ekstrom, A.D., Braskie, M.N., Thompson, P.M., Small, G.W. & Bookheimer, S.Y. (2008). Reduced cortical thickness in hippocampal subregions among cognitively normal apolipoprotein E epsilon4 carriers. *NeuroImage*, **41**, 1177-1183.
- Burke, S.N. & Barnes, C.A. (2006). Neural plasticity in the ageing brain. *Nature Reviews Neuroscience*, **7**, 30-40.
- Burke, D.M. & Mackay, D.G. (1997). Memory, language, and ageing. *Philosophical Transactions of The Royal Society*, **352**, 1845-1856.
- Buzsaki, G. (2005). Theta rhythm of navigation: link between path integration and landmark navigation, episodic and semantic memory. *Hippocampus*, **15**, 827-840.
- Cabeza, R. (2002). Hemispheric asymmetry reduction in older adults: the HAROLD model. *Psychology and Aging*, **17**, 85-100.
- Cabeza, R., Anderson, N.D., Locantore, J.K. & McIntosh, A.R. (2002). Aging gracefully: compensatory brain activity in high-performing older adults. *NeuroImage*, **17**, 1394-1402.
- Campbell, R., Brooks, B., de Haan, E. & Roberts, T. (1996). Dissociating face processing skills: decision about lip-read speech, expression, and identity. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, **49**, 295-314.

- Caselli, R.J., Reiman, E.M., Osborne, D., Hentz, J.G., Baxter, L.C., Hernandez, J.L., Alexander, G.G. (2004). Longitudinal changes in cognition and behavior in asymptomatic carriers of the APOE e4 allele. *Neurology*, **62**, 1990-1995.
- Cavanna, A.E. & Trimble, M.R. (2006). The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioral correlates. *Brain*, **129**, 564-583.
- Celone, K.A., Calhoun, V.D., Dickerson, B.C., Atri, A., Chua, E.F., Miller, S.L., DePeau, K., Rentz, D.M., Selkoe, D.J., Blacker, D., Albert, M.S. & Sperling, R.A. (2006). Alterations in memory networks in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an independent component analysis. *Journal of Neuroscience*, **26**, 10222-10231.
- Chapman, L.J. & Chapman, J.P. (1987). The measurement of handedness. *Brain and Cognition*, **6**, 175-183.
- Cherbuin, N., Anstey, K.J., Sachdev, P.S., Maller, J.J., Meslin, C., Mack, H.A., Wen, W. & Eastaer, S. (2008). Total and regional gray matter volume is not related to APOE E4 status in a community sample of middle-aged individuals. *Journal of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, **63**, 501-504.
- Cherbuin, N., Leach, L.S., Christensen, H. & Anstey, K.J. (2007). Neuroimaging and APOE genotype: a systematic qualitative review. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, **24**, 348-362.
- Chetelat, G., Desgranges, B., de la Sayette, V., Viader, F., Baron, J.C. (2002). Mapping gray matter loss with voxel-based morphometry in mild cognitive impairment. *Neuroreport*, **13**, 1939-1943.
- Chetelat, G., Desgranges, B., de la Sayette, V., Viader, F., Eustache, F. & Baron, J.C. (2003). Mild cognitive impairment: can FDG-PET predict who is to rapidly convert to Alzheimer's disease? *Neurology*, **60**, 1374-1377.
- Chetelat, G., Landeau, B., Eustache, F., Mezenge, F., Viader, F., de la Sayette, V., Desgranges, B. & Baron, J.-C. (2005). Using voxel-based morphometry to map the structural changes associated with rapid conversion in MCI: a longitudinal study. *NeuroImage*, **27**, 934-946.
- Constantinidis, C. (2006). Posterior parietal mechanisms of visual attention. *Nature Reviews Neuroscience*, **17**, 415-427.
- Corder, E.H., Saunders, A.M., Strittmatter, W.J., Schmechel, D.E., Gaskell, P.C., Small, G.W., Roses, A.D., Haines, J.L. & Periaak-Vance, M.A. (1993). Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*, **261**, 921-923.
- Cronin-Golomb, A. (1990). Abstract thought in aging and age-related disorders. In: Boller, F. & Grafman, J. (1990, eds.). *Handbook of Neuropsychology*. Amsterdam: Elsevier.
- Crook, T.H., Bartus, R.T., Ferris, S.H., Whitehouse, P., Cohen, G.D. & Gershon, S. (1986). Age-associated memory impairment: proposed diagnostic criteria and measures of clinical change – report of a NIMH work group. *Developmental Neuropsychology*, **2**, 261-276.
- Crook, T.H. & West, R.L. (1990). Name recall performance across the adult life-span. *British Journal of Psychology*, **81**, 335-349.
- Chua, E.F., Schacter, D.L. & Sperling, R.A. (2008). Neural correlates of metamemory: a comparison of feeling-of-knowing and retrospective confidence judgments. *Journal of Cognitive Neuroscience*, in press.

- Danzinger, W.L. & Salthouse, T.A. (1978). Age and the perception of incomplete figures. *Experimental Aging Research*, **4**, 67-80.
- Daselaar, S.M., Fleck, M.S. & Cabeza, R. (2006). Triple dissociation in the medial temporal lobes: recollection, familiarity, and novelty. *Journal of Neurophysiology*, **96**, 1902-1911.
- Daselaar, S.M., Fleck, M.S., Dobbins, I.G., Madden, D.J. & Cabeza, R. (2006). Effects of healthy aging on hippocampal and rhinal memory functions: an event-related fMRI study. *Cerebral Cortex*, **16**, 1771-1782.
- DeCarli, C. (2003). Mild cognitive impairment: prevalence, prognosis, aetiology, and treatment. *Lancet Neurology*, **2**, 15-21.
- de Gelder & Rouw, R. (2001). Beyond localisation: a dynamical dual route account of face recognition. *Acta Psychologica*, **107**, 183-207.
- deIpoli, A.R., Rankin, K.P., Mucke, L., Miller, B.L. & Gorno-Tempini, M.L. (2007). Spatial cognition and the human navigation network in AD and MCI. *Neurology*, **69**, 986-997.
- Denkova, E., Botzung, A. & Manning, L. (2006). Neural correlates of remembering/knowing famous people: an event-related fMRI study. *Neuropsychologia*, **44**, 2783-2791.
- De Renzi, E., Faglioni, P., Grossi, D. & Nichelli, P. (1991). Apperceptive and associative forms of prosopagnosia. *Cortex*, **27**, 213-221.
- Desai, S.B. (2006). 3 Tesla MRI – a new workhorse. *Indian Journal of Radiology and Imaging*, **16**, 281-282.
- Desmond, J.E. & Glover, G.H. (2002). Estimating sample size in functional MRI (fMRI) neuroimaging studies: statistical power analyses. *Journal of Neuroscience Methods*, **118**, 115-128.
- D'Esposito, M., Deouell, L.Y. & Gazzaley, A. (2003). Alterations in the BOLD fMRI signal with ageing and disease: a challenge for neuroimaging. *Nature Reviews Neuroscience*, **4**, 863-872.
- D'Esposito, M., Zarahn, E., Aguirre, G.K. & Rypma, B. (1999). The effect of normal aging on the coupling of neural activity to the bold hemodynamic response. *Neuroimage*, **10**, 6-14.
- Dickerson, B.C., Salat, D.H., Greve, D.N., Chua, E.F., Rand-Giovannetti, E., Rentz, D.M., Bertram, L., Mullin, K., Tanzi, R.E., Blacker, D., Albert, M.W. & Sperling, R.A. (2005). Increased hippocampal activation in mild cognitive impairment compared to normal aging and AD. *Neurology*, **65**, 404-411.
- Dickerson, B.C. & Sperling, R.A. (2008). Functional abnormalities of the medial temporal lobe memory system in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: insights from functional MRI studies. *Neuropsychologia*, **46**, 1624-1635.
- Dilling, H., Mombour, W. & Schmidt, M.H. (2000, eds.). *Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10 Kapitel V (F). Klinisch-diagnostische Leitlinien/Weltgesundheitsorganisation*. Bern: Verlag Hans Huber.
- Douville, K., Woodard, J.L., Seidenberg, M., Miller, S.K., Leveroni, C.L., Nielson, K.A., Franczak, M., Antuono, P. & Rao, S.M. (2005). Medial temporal lobe activity for recognition of recent and remote famous names: an event-related fMRI study. *Neuropsychologia*, **43**, 693-703.

- Driscoll, I., McDaniel, M.A. & Guynn, M.J. (2005). Apolipoprotein E and prospective memory in normally aging adults. *Neuropsychology*, **19**, 28-34.
- Du, A.T., Schuff, N., Amend, D., Laakso, M.P., Hsu, Y.Y. & Jagust, W.J. (2001). Magnetic resonance imaging of the entorhinal cortex and hippocampus in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, **71**, 441-447.
- Duchaine, B.C., Parker, H. & Nakayama, K. (2003). Normal recognition of emotion in a prosopagnosic. *Perception*, **32**, 827-838.
- Dudas, R.B., Clague, F., Thompson, S.A., Graham, K.S. & Hodges, J.R. (2005). Episodic and semantic memory in mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*, **43**, 1266-1276.
- Economou, A., Papageorgiou, S.G., Karageorgiou, C. & Vassilopoulos, D. (2007). Nonepisodic memory deficits in amnesic MCI. *Cognitive and Behavioural Neurology*, **20**, 99-106.
- Eichner, J.E., Dunn, S.T., Perveen, G., Thompson, D.M., Stewart, K.E. & Stroehla, B.C. (2002). Apolipoprotein E polymorphism and cardiovascular disease: a HuGE review. *American Journal of Epidemiology*, **155**, 487-495.
- Elfgren, C., van Westen, D., Passant, U., Larsson, E.-M., Mannfolk, P. & Fransson, P. (2006). fMRI activity in the medial temporal lobe during famous face processing. *NeuroImage*, **30**, 609-616.
- Eslinger, P.J. & Benton, A.L. (1983). Visuo-perceptual performances in aging and dementia: clinical and theoretical implications. *Journal of Clinical Neuropsychology*, **5**, 213-220.
- Estevez-Gonzalez, A., Garcia-Sanchez, C., Boltes, A., Otermin, P., Baiget, M., Escartin, A., del Rio, E., Gironell, A. & Kulisevsky, J. (2004 a). Preclinical memory profile in Alzheimer patients with and without allele APOE-epsilon4. *European Neurology*, **51**, 199-205.
- Estevez-Gonzalez, A., Garcia-Sanchez, C., Boltes, A., Otermin, P., Pascual-Sedano, B., Gironell, A. & Kulisevsky, J. (2004 b). Semantic knowledge of famous people in mild cognitive impairment and progression to Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, **17**, 188-195.
- Fabel, K. & Kempermann, G. (2008). Physical activity and the regulation of neurogenesis in the adult and aging brain. *Neuromolecular Medicine*, **10**, 59-66.
- Fairhall, S.L. & Ishai, A. (2007). Effective connectivity within the distributed cortical network for face perception. *Cerebral Cortex*, **17**, 2400-2406.
- Farkas, E. & Luiten, P.G. (2001). Cerebral microvascular pathology in aging and Alzheimer's disease. *Progress in Neurobiology*, **64**, 575-611.
- Ferri, C.P., Prince, M., Brayne, C., Brodaty, H., Fratiglioni, L., Gangli, M., Hall, K., Hasegawa, K., Hendrie, H., Huang, Y., Jorm, A., Mathers, C., Menzies, P.R., Rimmer, E., Scazufca, M. (2005). Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*, **366**, 2112-2117.
- Filbey, F.M., Slack, K.J., Sunderland, T.P. & Cohen, R.M. (2006). Functional magnetic resonance imaging and magnetoencephalography differences associated with APOE epsilon4 in young healthy adults. *Brain Imaging*, **17**, 1585-1590.
- Filley, C.M. & Cullum, C.M. (1994). Attention and vigilance functions in normal aging. *Applied Neuropsychology*, **1**, 29-32.

- Finckh, U. (2006). Genetische Faktoren bei Alzheimer-Demenz. *Deutsches Ärzteblatt*, **103**, 1010-1016.
- Fink, G.R., Markowitsch, H.J., Reinkemeier, M., Bruckbauer, T., Kessler, J. & Heiss, W.D. (1996). Cerebral representation of one's own past: neural networks involved in autobiographical memory. *Journal of Neuroscience*, **16**, 4275-4282.
- Fleisher, A., Grundman, M., Jack, C.R., Petersen, R.C., Petersen, R.C., Taylor, C., Kim, H.T., Schiller, D.H., Bagwell, V., Sencakova, D., Weiner, M.F., DeCarli, C., DeKosky, S.T., van Dyck, C.H. & Thal, L.J. (2005). Sex, apolipoprotein E epsilon 4 status, and hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, **62**, 953-957.
- Fletcher, P.C. & Henson, R.N. (2001). Frontal lobes and human memory: insights from functional neuroimaging. *Brain*, **124**, 849-881.
- Flicker, C., Ferris, S.H. & Reisberg, B. (1991). Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia. *Neurology*, **41**, 1006-1009.
- Folstein, M.F., Folstein, S.E. & McHugh, P.R. (1975). „Mini Mental State“ – A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, **12**, 189-198.
- Fontani, G., Lodi, L., Felici, A., Corradeschi, F. & Lupo, C. (2004). Attentional, emotional and hormonal data in subjects of different ages. *European Journal of Applied Physiology*, **92**, 452-461.
- Fossati, P., Coyette, F., Ergis, A.M. & Allilaire, J.F. (2002). Influence of age and executive functioning on verbal memory in patients with depression. *Journal of Affective Disorders*, **68**, 261-271.
- Fozard, J.L., Vercryssen, M., Reynolds, S.L., Hancock, P.A. & Quilter, R.E. (1994). Age differences and changes in reaction time: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Journal of Gerontology*, **49**, 179-189.
- Franke, G.H. (1995). *SCL-90-R. Die Symptom-Checkliste von Derogatis – Deutsche Version*. Göttingen: Beltz Test.
- Friedman, D., Nessler, D. & Johnson, R. (2007). Memory encoding and retrieval in the aging brain. *Clinical EEG and neuroscience*, **38**, 2-7.
- Friston, K.J. (2002). Statistics I: Experimental Design and Statistical Parametric Mapping. In: A.W. Toga & J.C. Mazziotta (2002, eds.). *Brain Mapping. The methods* (2. edit.). San Diego: Academic Press.
- Gauthier, I., Skudlarski, P., Gore, J.C. & Anderson, A.W. (2000). Expertise for cars and birds recruits brain areas involved in face recognition. *Nature Neuroscience*, **3**, 191-197.
- Gauthier, S.G. (2004). Pharmacotherapy of mild cognitive impairment. In: Macher, J.-P. et al. (2004, eds.). *Dialogues in clinical neuroscience. Mild cognitive impairment*, **6** (4), 345-414.
- Goedert, M. & Spillantini, M.G. (2006). A century of Alzheimer's disease. *Science*, **314**, 777-781.
- Glabe, C. (2001). Intracellular mechanisms of amyloid accumulation and pathogenesis in Alzheimer's disease. *Journal of Molecular Neuroscience*, **17**, 137-145.

- Gobbini, M.I. & Haxby, J.V. (2007). Neural systems for recognition of familiar faces. *Neuropsychologia*, **45**, 32-41.
- Goldberg, R.F., Perfetti, C.A., Fiez, J.A. & Schneider, W. (2007). Selective retrieval of abstract semantic knowledge in left prefrontal cortex. *Journal of Neuroscience*, **27**, 3790-3798.
- Golomb, J., Kluger, A. & Ferris, S.H. (2004). Mild cognitive impairment: historical development and summary of research. In: Macher, J.-P. et al. (2004, eds.). *Dialogues in clinical neuroscience. Mild Cognitive Impairment*, **6** (4), 351-367.
- Gorno-Tempini, M.L. & Price, C.J. (2001). Identification of famous faces and buildings. *Brain*, **10**, 2087-2097.
- Gottlieb, M.G.V., Schwanke, C.H.A., Santos, A.F.R., Jobim, P.F., Müssel, D.P. & da Cruz, I.B.M. (2005). Association among oxidized LDL levels, MnSOD, apolipoprotein E polymorphisms, and cardiovascular risk factors in a south Brazilian region population. *Genetics and Molecular Research*, **4**, 691-703.
- Grady, C.L. (2008). Cognitive neuroscience of aging. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1124**, 127-144.
- Greenwood, P.M., Sunderland, T., Friz, J.L. & Parasuraman, R. (2000). Genetics and visual attention: selective deficits in healthy adult carriers of the epsilon 4 allele of the apolipoprotein E gene. *Proceedings of the National Academy of Science USA*, **97**, 11661-11666.
- Grieve, S.M., Clark, C.R., Williams, L.M., Peduto, A.J. & Gordon, E. (2005). Preservation of limbic and paralimbic structures in aging. *Human Brain Mapping*, **25**, 391-401.
- Grill-Spector, K., Knouf, N. & Kanwisher, N. (2004). The fusiform face area subserves face perception, not generic within-category identification. *Nature Neuroscience*, **7**, 555-562.
- Gualtieri, C.T. & Johnson, L.G. (2005). Neurocognitive testing supports a broader concept of mild cognitive impairment. *American Journal of Alzheimer's Disorders and Other Dementias*, **20**, 359-366.
- Hahn-Barma, V., Chamayou, C., Rogan, C., Sarazin, M. & Dubois, B. (2004). Neuropsychological methods in mild cognitive impairment. In: Macher, J.-P. et al. (2004, eds.). *Dialogues in clinical neuroscience. Mild Cognitive Impairment*, **6** (4), 396-399.
- Hahn, B., Ross, T.J. & Stein, E.A. (2006). Neuroanatomical dissociation between bottom-up and top-down processes of visuospatial selective attention. *NeuroImage*, **32**, 842-853.
- Halgren, E., Dale, A.M., Sereno, M.I., Tootell, R.B.H., Marinkovic, K. & Rosen, B.R. (1999). Location of human face-selective cortex with respect to retinotopic areas. *Human Brain Mapping*, **7**, 29-37.
- Hämäläinen, A., Pihlajamäki, M., Tanila, H., Hänninen, T., Niskanen, E., Tervo, S., Karjalainen, P.A., Vanninen, R.L., Soininen, H. (2007). Increased fMRI responses during encoding in mild cognitive impairment. *Neurobiology of Aging*, **28**, 1889-1903.
- Hämäläinen, A., Tervo, S., Grau-Olivares, M., Niskanen, E., Pennanen, C., Huuskonen, J., Kivipelto, M., Hänninen, T., Tapiola, M., Vanhanen, M., Hallikainen, M., Helkala, E.-L., Nissinen, A., Vanninen, R. & Soininen, H. (2007). Voxel-based morphometry to detect brain atrophy in progressive mild cognitive impairment. *NeuroImage*, **37**, 1122-1131.

- Hampel, H. & Blennow, K. (2004). CSF tau and  $\beta$ -amyloid as biomarkers for mild cognitive impairment. In: Macher, J.-P. et al. (2004, eds.). *Dialogues in clinical neuroscience. Mild Cognitive Impairment*, **6** (4), 379-390.
- Hansson, O., Zetterberg, H., Buchhave, P., Londos, E., Blennow, K. & Minthon, L. (2006). Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. *Lancet of Neurology*, **5**, 228-234.
- Hasher, L. & Zacks, R.T. (1988). Working memory, comprehension, and aging: A review and a new view. In: Bower, G.H. (1988, eds.). *The Psychology of Learning and Motivation*. San Diego: Academic Press.
- Haug, H. (1985). Are neurons of the human cerebral cortex really lost during aging? A morphometric examination. In: Traber, J. & Gispen, W.H. (1985, eds.). *Senile Dementia of the Alzheimer's Type*. Berlin: Springer-Verlag.
- Hautzinger, M., Bailer, M., Worall, H. & Keller, F. (1995). *Beck-Depressions-Inventar BDI nach A.T. Beck*. Göttingen: Hogrefe-Verlag.
- Haxby, J.V., Hoffman, E.A. & Gobbini, M.I. (2002). Human neural systems for face recognition and social communication. *Biological Psychiatry*, **51**, 59-67.
- Hedden, T. & Park, D.C. (2001). Aging and interference in verbal working memory. *Psychology of Aging*, **16**, 666-681.
- Heeger, D.J. & Ress, D. (2002). What does fMRI tell us about neuronal activity? *Nature*, **3**, 142-151.
- Hennig-Fast, K., Fujiwara, E. & Markowitsch, H.J. (2008). *Famous Faces Test*. Göttingen: Hogrefe Verlag.
- Herz, J. & Beffert, U. (2000). Apolipoprotein E receptors: linking brain development and Alzheimer's disease. *Nature Neuroscience*, **1**, 51-58.
- Hesselmann, V., Zaro Weber, O., Wedekind, C., Krings, T., Schulte, O., Kugel, H., Krug, B., Klug, N. & Lackner, K.J. (2001). Age related signal decrease in functional magnetic resonance imaging during motor stimulation in humans. *Neuroscience Letters*, **308**, 141-144.
- Heyman, A. & Fillenbaum, G.G. (1997). Overview: clinical sites, case material, and special studies. *Neurology*, **49**, 2-6.
- Hoffman, E. & Haxby, J. (2000). Distinct representations of eye gaze and identity in the distributed human neural system for face perception. *Nature Neuroscience*, **3**, 80-84.
- Hooijmans, C.R. & Kiliaan, A.J. (2008). Fatty acids, lipid metabolism and Alzheimer pathology. *European Journal of Pharmacology*, **585**, 176-196.
- Horn, L.J. & Cattell, R.B. (1966). Refinement and test of the theory of fluid and crystallized intelligence. *Journal of Educational Gerontology*, **57**, 253-270.
- Hort, J., Laczo, J., Vyhnalek, M., Bojar, M., Bures, J. & Vlcek, K. (2007). Spatial navigation deficit in amnesic mild cognitive impairment. *Proceedings of the National Academy of Science USA*, **104**, 4042-4047.
- Huber, O. (2000). *Das psychologische Experiment: Eine Einführung*. Bern: Verlag Hans Huber.

- Huettel, S.A., Singerman, J.D. & McCarthy (2001). The effects of aging upon the hemodynamic response measured by functional MRI. *NeuroImage*, **13**, 161-175.
- Hull, R., Martin, R.C., Beier, M.E., Lane, D. & Hamilton, A.C. (2008). Executive function in older adults: a structural equation modelling approach. *Neuropsychology*, **22**, 508-522.
- Huppert, F.A. & Whittington, J.E. (1993). Changes in cognitive function in a population sample. In: Cox, B.D., Huppert, F.A., Whichelow, M.J. (1993, eds.). *The Health and Lifestyle Survey: 7 years on. A Longitudinal Study of a Nationwide Sample, Measuring Changes in Physical and Mental Health, Attitudes and Lifestyle*. Aldershot, UK: Dartmouth.
- Hyman, B.T., Van Hoesen, G.W., Damasio, A.R. & Barnes, C.L. (1984). Alzheimer's disease: cell-specific pathology isolates the hippocampal formation. *Science*, **225**, 1168-1170.
- Iqbal, K. & Grundke-Iqbal, I. (2008). Alzheimer neurofibrillary degeneration: significance, etiopathogenesis, therapeutics and prevention. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **12**, 38-55.
- Isella, V., Mapelli, C., Morielli, N., Pelati, O., Franceschi, M. & Appollonio, I.M. (2008). Age-related quantitative and qualitative changes in decision making ability. *Behavioral Neurology*, **19**, 59-63.
- Jak, A.J., Houston, W.S., Nagel, B.J., Corey-Bloom, J. & Bondi, M.W. (2007). Differential cross-sectional and longitudinal impact of APOE genotype on hippocampal volumes in nondemented older adults. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, **23**, 382-389.
- Jellinger, K.A. (2006). Alzheimer 100 – highlights in the history of Alzheimer research. *Journal of Neural Transmission*, **113**, 1603-1623.
- Jenkins, L., Myerson, J., Joerding, J.A. & Hale, S. (2000). Converging evidence that visuospatial cognition is more age-sensitive than verbal cognition. *Psychology of Aging*, **15**, 157-175.
- Johnson, S.C., Schmitz, T.W., Moritz, C.H., Meyerand, M.E., Rowley, H.A., Alexander, A.L., Hansen, K.W., Gleason, C.E., Carlsson, C.M., Ries, M.L., Asthana, S., Chen, K., Reiman, E.M. & Alexander, G.E. (2006). Activation of brain regions vulnerable to Alzheimer's disease: the effect of mild cognitive impairment. *Neurobiology of Aging*, **27**, 1604-1612.
- Jorm, A.F., Mather, K.A., Butterworth, P., Anstey, K.J., Christensen, H. & Easteal, S. (2007). APOE genotype and cognitive functioning in a large age-stratified population sample. *Neuropsychology*, **21**, 1-8.
- Joubert, S., Felician, O., Barbeau, E.J., Didic, M., Poncet, M. & Ceccaldi, M. (2008). Patterns of semantic memory impairment in mild cognitive impairment. *Behavioral Neurology*, **19**, 35-40.
- Kalpouzos, G., Chetelat, G. Baron, J-C., Landeau, B., Mevel, K., Godeau, C., Barre, L., Constans, j.-M., Viader, F., Eustache, F. & Desgranges, B. (2007). Voxel-based mapping of brain gray matter volume and glucose metabolism profiles in normal aging. *Neurobiology of Aging* (in press).
- Kanwisher, N., McDermott, J. & Chun, M.M. (1997). The fusiform face area: A module in human extrastriate cortex specialized for face perception. *Journal of Neuroscience*, **17**, 4302-4311.
- Kanwisher, N. & Yovel, G. (2006). The fusiform face area: a cortical region specialized for the perception of faces. *Philosophical Transactions of The Royal Society*, **361**, 2109-2128.

- Karrasch, M., Sinerva, E., Grönholm, P., Rinne, J. & Laine, M. (2005). CERAD test performances in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, **111**, 172-179.
- Kemps, E. & Newson, R. (2006). Comparison of Adult Age Differences in Verbal and Visuo-Spatial Memory: The Importance of „Pure“ Parallel and Validated Measures. *Journal of Clinical and Experimental Neuroscience*, **28**, 341-356.
- Kleiman, T., Zdanys, K., Black, B., Rightmer, T., Grey, M., Garman, K., MacAvoy, M., Gelernter, J. & van Dyck, C. (2006). Apolipoprotein E epsilon4 allele is unrelated to cognitive or functional decline in Alzheimer's disease: retrospective and prospective analysis. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, **22**, 73-82.
- Kirasic, K.C., Allen, G.L., Dobson, S.H. & Binder, K.S. (1996). Aging, cognitive resources, and declarative learning. *Psychology of Aging*, **11**, 658-670.
- Kral, V.A. (1962). Senescent forgetfulness: benign and malignant. *Canadian Medical Association Journal*, **86**, 257-260.
- Kramer, J.H., Nelson, A., Johnson, J.K., Yaffee, K., Glenn, S., Rosen, H.J. & Miller, B.L. (2006). Multiple cognitive deficits in amnesic mild cognitive impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, **22**, 306-311.
- Lane, R.M. & Farlow, M.R. (2005). Lipid homeostasis and apolipoprotein E in the development and progression of Alzheimer's disease. *Journal of Lipid Research*, **46**, 949-968.
- Laursen, P. (1997). The impact of aging on cognitive functions. An 11 year follow-up study of four age cohorts. *Acta Neurologica Scandinavica*, **96**, 1-86.
- Leinsinger, G., Born, C., Meindl, T., Bokde, A.L., Britsch, S., Lopez-Bayo, P., Teipel, S.J., Möller, H.J., Hampel, H. & Reiser, M.F. (2007). Age-dependent differences in human brain activity using a face- and location-matching task: an fMRI study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, **24**, 235-246.
- Leube, D.T., Weis, Susanne, Freymann, K., Erb, M., Jessen, F., Heun, R., Grodd, W. & Kircher, T. (2008). Neural correlates of verbal episodic memory in patients with MCI and Alzheimer's disease – a VBM study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, in print.
- Levy, R. (1994). Aging-associated cognitive decline. *International Psychogeriatrics*, **6**, 63-68.
- Levy, R. (2004). The neuroanatomy of motivation in man. *Psychologie & neuropsychiatrie du vieillissement*, **2**, 241-255.
- Lezak, M.D., Howieson, D.B. & Loring, D.W. (2004). *Neuropsychological Assessment*. Oxford: University Press.
- Lind, J., Larsson, A., Persson, J., Ingvar, M., Nilsson, L.-G., Bäckman, L., Adolfsson, R., Cruts, M., Sleegers, K., Van Broeckhoven, C. & Nyberg, L. (2006a). Reduced hippocampal volume in non-demented carriers of the apolipoprotein E epsilon4: relation to chronological age and recognition memory. *Neuroscience Letters*, **396**, 23-27.
- Lind, J., Persson, J., Ingvar, M., Larsson, A., Cruts, M., Van Broeckhoven, C., Adolfsson, R., Bäckman, L., Nilsson, L.-G., Petersson, K.M. & Nyberg, L. (2006b). Reduced functional brain activity response in cognitively intact apolipoprotein E epsilon4 carriers. *Brain*, **129**, 1240-1248.

- Logothetis, N.K., Pauls, J., Augath, M., Trinath, T. & Oeltermann, A. (2001). Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature*, **412**, 150-157.
- Lorenzo, A. & Yankner, B.A. (1994). Beta-amyloid neurotoxicity requires fibril formation and is inhibited by congo red. *Proceedings of the National Academy of Science USA*, **91**, 12243-12247.
- Maldjian, J.A., Laurienti, P.J., Burdette, J.B., Kraft R.A. (2003). An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. *NeuroImage*, **19**, 1233-1239.
- Mandelkow, E.M., Stamer, K., Vogel, R., Thies, E. & Mandelkow, E. (2003). Clogging of axons by tau, inhibition of axonal traffic and starvation of synapses. *Neurobiology of Aging*, **24**, 1079-1085.
- Mandeville, J.B. & Rosen, B.R. (2002). Functional MRI. In: Toga, A.W. & Mazziotta, J.C. (2002, eds.). *Brain Mapping. The Methods*. San Diego: Academic Press.
- Manns, J.R., Hopkins, R.O. & Squire, L.R. (2003). Semantic memory and the human hippocampus. *Neuron*, **38**, 127-133.
- Mapstone, M., Steffenella, T.M. & Duffy, C.J. (2003). A visuospatial variant of mild cognitive impairment: getting lost between aging and AD. *Neurology*, **11**, 802-808.
- Markesbery, W.R., Schmitt, F.A., Kryscio, R.J., Davis, D.G., Smith, C.D. & Wekstein, D.R. (2006). Neuropathologic Substrate of Mild Cognitive Impairment. *Archives of Neurology*, **63**, 38-45.
- Marslen-Wilson, W.D. & Teuber, H.L. (1975). Memory for remote events in anterograde amnesia: recognition of public figures from newsphotographs. *Neuropsychologia*, **13**, 353-364.
- Mattson, A.J., Levin, H.S. & Grafman, J. (2000). A case of prosopagnosia following moderate closed head injury with left hemisphere focal lesion. *Cortex*, **36**, 125-137.
- May, C.P., Hasher, L. & Kane, M.J. (1999). The role of interference in memory span. *Memory and Cognition*, **27**, 759-767.
- Mayr, U. (2004). Conflict, consciousness, and control. *Trends in Cognitive Science*, **8**, 145-148.
- McDowell, I. (2001). Alzheimer's disease: insights from epidemiology. *Aging (Milano)*, **13**, 143-162.
- Mehagnoul-Schipper, D.J., van der Kallen, B.F.W., Colier, W.N.J.M., van der Sluijs, M.C., van Erning, L., Thijssen, H.O.M., Oeseburg, B., Hoefnagels, W.H.L. & Jansen, R.W.M.M. (2002). Simultaneous measurements of cerebral oxygenation changes during brain activation by near-infrared spectroscopy and functional magnetic resonance imaging in healthy young and elderly subjects. *Human Brain Mapping*, **16**, 14-23.
- Mielke, R., Kessler, J., Szeliess, B., Herholz, K., Wienhard, K., Heiss, W.D. (1998). Normal and pathological aging – findings of positron-emission-tomography. *Journal of Neural Transmission (Budapest)*, **105**, 821-837.
- Milders, M. (2000). Naming famous faces and buildings. *Cortex*, **36**, 138-145.
- Miller, S.L., Fenstermacher, E., Bates, J., Blacker, D., Sperling, R.A. & Dickerson, B.C. (2008). Hippocampal activation in adults with mild cognitive impairment predicts subsequent cognitive decline. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, **79**, 630-635.

- Mondadori, C.R.A., de Quervain, D.J.-F., Buchmann, A., Mustovic, H., Wollmer, M.A., Schmidt, C.F., Boesiger, P., Hock, C., Nitsch, R.M., Papassotiropoulos, A. & Henke, K. (2007). Better memory and neural efficiency in young apolipoprotein E epsilon4 carriers. *Cerebral Cortex*, **17**, 1934-1947.
- Mora, F., Segovia, G. & del Arco, A. (2007). Aging, plasticity and environmental enrichment: structural changes and neurotransmitter dynamics in several areas of the brain. *Brain Research Reviews*, **55**, 78-88.
- Morin, A. & Michaud, J. (2007). Self-awareness and the left inferior frontal gyrus: inner speech use during self-related processing. *Brain Research Bulletin*, **74**, 387-396.
- Morris, J.C., Heyman, A., Mohs, R.C., Hughes, J.P., van Belle, G., Fillenbaum, G et al. (1989). The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*, **39**, 1159-1165.
- Mosconi, L., Perani, D., Sorbi, S., Herholz, K., Nacmias, B., Holthoff, V., Salmon, E., Baron, J.-C., De Cristofaro, M.T.R., Padovani, A., Borroni, B., Franceschi, M., Bracco, L. & Pupi, A. (2004). MCI conversion to dementia and the APOE genotype: a prediction study with FDG-PET. *Neurology*, **63**, 2332-2340.
- Moscovitch, M., Nadel, L., Winocur, G., Gilboa, A. & Rosenbaum, R.S. (2006). The cognitive neuroscience of remote episodic, semantic and spatial memory. *Current Opinion in Neurobiology*, **16**, 179-190.
- Mulder, M., Blokland, A., van den Berg, D.-J., Schulten, H., Bakker, A.H.F., Terwel, D., Honig, W., de Kloet, E.R., Havekes, L.M., Steinbusch, H.W.M. & de Lange, E.C.M. (2001). Apolipoprotein E protects against neuropathology induced by a high-fat diet and maintains the integrity of the blood-brain barrier during aging. *Laboratory Investigation*, **81**, 953-960.
- Nadel, L., Samsonovich, A., Ryan, L. & Moscovitch (2000). Multiple trace theory of human memory: computational, neuroimaging, and neuropsychological results. *Hippocampus*, **10**, 352-368.
- Näsänen, R. (1999). Spatial frequency bandwidth used in the recognition of facial images. *Vision Research*, **39**, 3824-3833.
- Negash, S., Petersen, L.E., Geda, Y.E., Knopman, D.S., Boeve, B.F., Smith, G.E., Ivnik, R.J., Howard, D.V., Howard, J.H. & Petersen, R.C. (2007). Effects of ApoE genotype and mild cognitive impairment on implicit learning. *Neurobiology of Aging*, **28**, 885-893.
- Nikolaus, T. (2000). Alter und Altern. In: Schmidt, R.F., Thews, G. & Lang, F. (2000, eds.) *Physiologie des Menschen (28. Auflage)*. Berlin: Springer-Verlag.
- Nilsson, L.G., Adolfsson, R., Bäckman, L., Cruys, M., Nyberg, L., Small, B.J. & Van Broeckoven, C. (2006). The influence of APOE status on episodic and semantic memory: data from a population-based study. *Neuropsychology*, **20**, 645-657.
- Nilsson, L.G., Nyberg, L. & Bäckman, L. (2002). Genetic variation in memory functioning. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, **26**, 841-848.
- Nunn, J.A., Postma, P. & Pearson, R. (2001). Developmental prosopagnosia: should it be taken at face value? *Neurocase*, **7**, 15-27.
- OECD (2007). *OECD Health Data 2007. Statistics and Indicators for 30 Countries*. Bonn: UNO-Verlag.

- Ogawa, S., Lee, T.M., Kay, A.R. & Tank, D.W. (1990). Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Science USA*, **87**, 9868-9872.
- O'Hara, R., Sommer, B., Way, N., Kraemer, H.C., Taylor, J. & Murphy, G. (2008). Slower speed-of-processing of cognitive tasks is associated with presence of the apolipoprotein epsilon4 allele. *Journal of Psychiatric Research*, **42**, 199-204.
- O'Keefe, J. & Nadel, L. (1978). *The hippocampus as a cognitive map*. Oxford University Press.
- Okonkwo, O.C., Wadley, V.G., Ball, K., Vance, D.E. & Crowe, M. (2008). Dissociations in visual attention deficits among persons with mild cognitive impairment. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, **15**, 492-505.
- Okura, Y. & Matsumoto, Y. (2007). Development of anti-Abeta vaccination as a promising therapy of Alzheimer's disease. *Drug News and Perspectives*, **20**, 379-386.
- Olshansky, S.J., Carnes, B.A. & Cassel, C. (1990). In search of Methuselah : estimating the upper limits to human longevity. *Science*, **250**, 634-640.
- Orgogozo, J.M., Gilman, S., Dartigues, J.F., Laurent, B., Puel, M., Kirby, L.C., Jouanny, P., Dubois, B., Eisner, L., Flitman, S. Michel, B.F., Boada, M., Frank, A. & Hock, C. (2003). Subacute meningoencephalitis in a subset of patients with AD after Abeta42 immunization. *Neurology*, **61**, 46-54.
- Parasuraman, R., Greenwood, P.M. & Sunderland, T. (2002). The apolipoprotein E gene, attention, and brain function. *Neuropsychology*, **16**, 254-274.
- Park, D.C., Polk, T.A., Mikels, J.A., Taylor, S.F. & Marshuetz, C. (2001). Cerebral aging: integration of brain and behavioural models of cognitive function. In: Macher, J.-P. et al. (2001, eds.). *Dialogues in clinical neuroscience. Cerebral Aging*, **3 (3)**, 151-165.
- Park, D.C., Smith, A.D. & Lautenschlager, G. (1996). Mediators of long-term memory performance across the life span. *Psychology of Aging*, **11**, 612-637.
- Pauling, L. & Coryvill, C.D. (1936). The magnetic properties and structure of haemoglobin, oxyhemoglobin and carbonmonoxyhemoglobin. *Proceedings of the National Academy of Science USA*, **22**, 210-216.
- Pedersen, N.L., Gatz, M., Berg, S. & Johansson, B. (2004). How heritable is Alzheimer's disease late in life? Findings from Swedish twins. *Annals of Neurology*, **55**, 180-185.
- Pell, G.S., Briellmann, R.S., Chan, C.H., Pardoe, H., Abbott, D.F. & Jackson, G.D. (2008). Selection of the control group for VBM analysis: influence of covariates, matching and sample size. *NeuroImage*, **41**, 1324-1335.
- Perri, R., Serra, L., Carlesimo, G.A. & Caltagirone, C. (2007). Amnestic mild cognitive impairment: difference of memory profile in subjects who converted or did not convert to Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, **21**, 549-558.
- Perrotin, A., Belleville, S. & Isingrini, M. (2007). Metamemory monitoring in mild cognitive impairment: evidence of a less accurate episodic feeling-of-knowing. *Neuropsychologia*, **45**, 2811-2826.
- Peters, A. (2002). The effects of normal aging on myelin and nerve fibers: a review. *Journal of Neurocytology*, **31**, 581-593.

- Petersen, R.C., Smith, G.E., Ivnik, R.J., Tangalos, E.G., Schaïd, D.J., Thibodeau, S.N., Kokmen, E., Waring, S.C. & Kurland, L.T. (1995). Apolipoprotein E status as a predictor of the development of Alzheimer's disease in memory-impaired individuals. *Journal of the American Medical Association*, **273**, 1274-1278.
- Petersen, R.C., Smith, G.E., Waring, S.C., Ivnik, R.J., Tangalos, E.G. & Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*, **56**, 303-308.
- Petersen, R.C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, **256**, 183-194.
- Petersen, R.C., Parisi, J.E., Dickson, D.W., Johnson, K.A., Knopman, D.S., Boeve, B.F., Jicha, G.A., Ivnik, R.J., Smith, G.E., Tangalos, E.G., Braak, H. & Kokmen, E. (2006). Neuropathologic features of amnesic mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, **63**, 665-672.
- Petot, G.J., Traore, F., Debanne, S.M., Lerner, A.J., Smyth, K.A. & Friedland, R.P. (2003). Interactions of Apolipoprotein E genotype and dietary fat intake of healthy older persons during mid-adult life. *Metabolism*, **52**, 279-281.
- Petrella, J.R., Wang, L., Krishnan, S., Slavin, M.J., Prince, S.E., Tran, T.-T.T. & Doraiswamy, P.M. (2007). Cortical deactivation in mild cognitive impairment: high-field-strength functional MR imaging. *Neuroradiology*, **245**, 224-235.
- Piniero, R., Pendlebury, S., Johansen-Berg, H. & Matthews, P.M. (2002). Altered hemodynamic responses in patients after subcortical stroke measured by functional MRI. *Stroke*, **33**, 103-109.
- Piotrowsky, C. & Keller, J.W. (1992). Psychological testing in applied settings: A literature review from 1982-1992. *Journal of Training, Practice in Professional psychology*, **6**, 74-82.
- Portet, F., Ousset, P.J., Visser, P.J., Frisoni, G.B., Nobili, F., Scheltens, P.H., Vellas, B. & Touchon, J. (2006). Mild cognitive impairment (MCI) in medical practice: a critical review of the concept and new diagnostic procedure. Report of the MCI Working Group of the European Consortium on Alzheimer's Disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, **77**, 714-718.
- Pourtois, G., Schwartz, S., Seghier, M.L., Lazeyras, F. & Vuilleumier, P. (2005). View-independent coding of face identity in frontal and temporal cortices is modulated by familiarity: an event-related fMRI study. *NeuroImage*, **24**, 1214-1224.
- Puce, A., Allison, T., Bentin, S., Gore, J.C. & McCarthy, G. (1998). Temporal cortex activation of humans viewing eye and mouth movements. *Journal of Neuroscience*, **18**, 2188-2199.
- Quade, O. (1967). Rank analysis of covariance. *Journal of the American Statistical Association*, **62**, 1187-1200.
- Raczkowski, D., Kalat, J.W. & Nebes, R. (1974). Reliability and validity of some handedness questionnaire items. *Neuropsychologia*, **12**, 43-47.
- Raemaekers, M., Vink, M., van den Heuvel, M.P., Kahn, R.S. & Ramsey, N.F. (2006). Effects of aging on BOLD fMRI during prosaccades and antisaccades. *Journal of Cognitive Neuroscience*, **18**, 594-603.

- Ramakers, I.H., Visser, P.J., Aalten, P., Bekers, O., Slegers, K., van Broeckhoven, C.L., Jolles, J. & Verhey, F.R. (2008). The association between APOE genotype and memory dysfunction in subjects with mild cognitive impairment is related to age and Alzheimer pathology. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, **26**, 101-108.
- Ratcliff, G.D. & Saxton, J. (1994). Age-associated memory impairment. In: Coffey, C.E. & Cummings, J.L. (1994, eds.). *Textbook of Geriatric Neuropsychiatry*. Washington, DC: American Psychiatric Press.
- Reiman, E.M., Chen, K., Alexander, G.E., Caselli, R.J., Bandy, D., Osborne, D., Saunders, A.M. & Hardy, J. (2004). Functional brain abnormalities in young adults at genetic risk for late-onset Alzheimer's dementia. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, **101**, 284-289.
- Reiman, E.M., Chen, K., Alexander, G.E., Caselli, R.J., Bandy, D., Osborne, D., Saunders, A.M. & Hardy, J. (2005). Correlations between apolipoprotein E e4 gene dose and brain imaging measurements of regional hypometabolism. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, **102**, 8299-8302.
- Reisberg, B., Ferris, S.H., de Leon, M.J. & Crook, T. (1982). The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. *American Journal of Psychiatry*, **139**, 1136-1139.
- Reisberg, B., Ferris, S.H. & de Leon, M.J. (1988). Stage-specific behavioural, cognitive, and in vivo changes in community residing subjects with age-associated memory impairment (AAMI) and primary degenerative dementia of the Alzheimer type. *Drug Development Research*, **15**, 101-114.
- Resnick, S.M., Pham, D.L., Kraut, M.A., Zonderman, A.B. & Davatzikos, C. (2003). Longitudinal magnetic resonance imaging studies of older adults: a shrinking brain. *Journal of Neuroscience*, **23**, 3295-3301.
- Ridderinkhof, K.R., Ullsperger, M., Crone, E.A. & Nieuwenhuis, S. (2004). The role of the medial frontal cortex in cognitive control. *Science*, **306**, 443-447.
- Ries, M.L., Schmitz, T.W., Kawahara, T.N., Torgerson, B.M., Trivedi, M.A. & Johnson, S.C. (2006). Task-dependent posterior cingulate activation in mild cognitive impairment. *NeuroImage*, **29**, 485-492.
- Ritchie, K. (2004). Mild cognitive impairment: an epidemiological perspective. In: Macher, J.-P. et al. (2004, eds.). *Dialogues in clinical neuroscience. Mild Cognitive Impairment*, **6** (4), 401-408.
- Ritter, E., Despres, O., Monsch, A.U. & Manning, L. (2006). Topographical recognition memory sensitive to amnesic mild cognitive impairment but not to depression. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, **21**, 924-929.
- Rizzo, S., Venneri, A. & Papagno, C. (2002). Famous face recognition and naming test: a normative study. *Journal of Neurological Sciences*, **23**, 153-159.
- Rolls, E.T. (2007). The representation of information about faces in the temporal and frontal lobes. *Neuropsychologia*, **45**, 124-143.
- Rosen, V.M., Bergeson, J.L., Putnam, K., Harwell, A. & Sunderland, T. (2002). Working memory and apolipoprotein E: What's the connection? *Neuropsychologia*, **40**, 2226-2233.

- Rossion, B., Caldara, R., Seghier, M., Schuller, A.-M., Lazeyras, F. & Mayer, E. (2003). A network of occipito-temporal face-sensitive areas besides the right middle fusiform gyrus is necessary for normal face processing. *Brain*, **126**, 2381-2395.
- Ryan, L., Cox, C., Hayes, S.M. & Nadel, L. (2008). Hippocampal activation during episodic and semantic memory retrieval: comparing category production and category cued recall. *Neuropsychologia*, **46**, 2109-2121.
- Salthouse, T.A. (1991). *Theoretical Perspectives on Cognitive Aging*. Hillsdale: Erlbaum.
- Salthouse, T.A. (1996). The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychological Reviews*, **103**, 403-428.
- Samanez-Larkin, G.R. & D'Esposito, M. (2008). Group comparisons: imaging the aging brain. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, **3**, 290-297.
- Sandstrom, C.K., Krishnan, S., Slavin, M.J., Tran, T.-T.T., Doraiswamy, P.M. & Petrella, J.R. (2006). Hippocampal atrophy confounds template-based functional MR imaging measures of hippocampal activation in patients with mild cognitive impairment. *American Journal of Neuroradiology*, **27**, 1622-1627.
- Saygin, A.P. & Sereno, M.I. (2008). Retinotopy and attention in human occipital, temporal, parietal, and frontal cortex. *Cerebral Cortex*, **18**, 2158-2168.
- Schreiber, Y.A., Ackl, N., Sonntag, A. & Zihl, J. (2005). Charakterisierung kognitiver Einbußen von Patienten mit „Mild Cognitive Impairment“ (MCI) in der CERAD-Screeningbatterie. *Zeitschrift für Neuropsychologie*, **16**, 139-149.
- Schretlen, D., Pearlson, G.D. & Anthony, J.C. (2000). Elucidating the contributions of processing speed, executive ability, and frontal lobe volume to normal age-related differences in fluid intelligence. *Journal of the International Neuropsychological Society*, **6**, 52-61.
- Schultz, M.R., Lyons, M.J., Franz, C.E., Grant, M.D., Boake, C., Jacobson, K.C., Xian, H., Schellenberg, G.D., Eisen, S.A. & Kremen, W.S. (2008). Apolipoprotein E genotype and memory in the sixth decade of life. *Neurology*, **70**, 1771-1777.
- Schuri, U. & Benz, R. (2000). *Gesichter-Namen-Lerntest (GNL)*. Göttingen: Hogrefe-Verlag.
- Schmidt, K.H. & Metzler, P. (1992). *Wortschatztest (WST)*. Weinheim: Beltz.
- Schmidtke, K. & Hermeneit, S. (2008). High rate of conversion to Alzheimer's disease in a cohort of amnesic MCI patients. *International Psychogeriatrics*, **20**, 96-108.
- Schwartz, B.L. & Frazier, L.D. (2005). Tip-of-the-tongue states and aging: contrasting psycholinguistic and metacognitive perspectives. *The Journal of General Psychology*, **132**, 377-391.
- Senjem, M.L., Gunter, J.L., Shiung, M.M., Petersen, R.C. & Jack, C.R. (2005). Comparison of different methodological implementations of voxel-based morphometry in neurodegenerative disease. *NeuroImage*, **26**, 600-608.
- Seshadri, S., Drachman, D.A. & Lippa, C.F. (1995). Apolipoprotein E epsilon4 allele and the lifetime risk of Alzheimer's disease. What physicians now, and what they should know. *Archives of Neurology*, **52**, 1074-1079.

- Shah, R.S., Lee, H.-G., Xiongwei, Z., Perry, G., Smith, M.A. & Castellani, R.J. (2008). Current approaches in the treatment of Alzheimer's disease. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **4**, 199-207.
- Shimamura, A.P. (2000). Toward a cognitive neuroscience of metacognition. *Consciousness and Cognition*, **9**, 313-323.
- Shoji, M., Golde, T.E. & Ghiso, J. (1992). Production of the Alzheimer amyloid beta protein by normal proteolytic processing. *Science*, **258**, 126-129.
- Small, G.W., Mazziotta, J.C., Collins, M.T., Baxter, L.R., Phelps, M.E., Mandelkern, M.A., Kaplan, A., La Rue, A., Adamson, C.F. & Chang, L. (1995). Apolipoprotein E type 4 allele and cerebral glucose metabolism in relatives at risk for familial Alzheimer disease. *Journal of the American Medical Association*, **273**, 942-947.
- Small, B.J., Rosnick, C.B., Fratiglioni, L. & Bäckman, L. (2004). Apolipoprotein E and cognitive performance: a meta-analysis. *Psychology of Aging*, **19**, 592-600.
- Smith, E.E. & Jonides, J. (1999). Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science*, **283**, 1660-1675.
- Smith, D.E., Rapp, P.R., McKay, H.M., Roberts, J.A. & Tuszynski, M.H. (2004). Memory impairment in aged primates is associated with focal death of cortical neurons and atrophy of subcortical neurons. *Journal of Neuroscience*, **24**, 4373-4381.
- Squire, L.R. (1992). Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychological Review*, **99**, 195-231.
- Squire, L.R., Haist, F. & Shimamura, A.P. (1989). The neurology of memory: quantitative assessment of retrograde amnesia in two groups of amnesic patients. *Journal of Neuroscience*, **9**, 828-839.
- Swick, D. & Turken, A.U. (2002). Dissociation between conflict detection and error monitoring in the human anterior cingulate cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, **99**, 16354-16359.
- Stadtman, E.A. (1992). Protein oxidation and aging. *Science*, **257**, 1220-1224.
- Starkstein, S.E. & Kremer, J.L. (2001). Cerebral aging: neuropsychological, neuroradiological, and neurometabolic correlates. In: Macher, J.-P. et al. (2001, eds.). *Dialogues in clinical neuroscience. Cerebral Aging*, **3** (3), 217-228.
- Stawski, R.S., Sliwinski, M.J. & Smyth, J.M. (2006). Stress-related cognitive interference predicts cognitive function in old age. *Psychology and Aging*, **21**, 535-544.
- Sturm, W. & Zimmermann, P. (2000). Aufmerksamkeitsstörungen. In: Sturm, W., Herrmann, M. & Wallesch, C.-W. (2000, eds.). *Lehrbuch der Klinischen Neuropsychologie*. Lisse: Swets & Zeitlinger.
- Talairach, J. & Tournoux, P. (1988). Co-Planar stereotaxic atlas of the human brain. Stuttgart: Thieme.
- Tang, Y.-P. & Gershon, E.S. (2003). Genetic studies in Alzheimer's disease. In: Macher, J.-P. et al. (2003, eds.). *Dialogues in clinical neuroscience. Dementia*, **5** (1), 17-26.
- Tesseur, I., Van Dorpe, J., Spittaels, K., Van den Haute, C., Moechars, D. & Van Leuven, F. (2000). Expression of human apolipoprotein E4 in neurons causes hyperphosphorylation of protein tau in the brains of transgenic mice. *American Journal of Pathology*, **156**, 951-964.

- Teter, B. (2004). ApoE-dependent plasticity in Alzheimer's disease. *Journal of Molecular Neuroscience*, **23**, 167-179.
- Thalman, B., Monsch, A.U., Schneitter, M., Bernasconi, F., Aebi, C., Camachova-Davet, Z. & Stäbelin, H.B. (2000). The CERAD neuropsychological assessment battery (CERAD-NAB) – A minimal dataset as a common tool for German-speaking Europe. *Neurobiology of Aging*, **21**, 30.
- Thirion, B., Pinel, P., Meriaux, S., Roche, A., Dehaene, S. & Poline, J.-B. (2007). Analysis of a large fMRI cohort: Statistical and methodological issues for group analyses. *NeuroImage*, **35**, 105-120.
- Thompson, S.A., Graham, K.S., Patterson, K., Sahakian, B.J. & Hodges, J.R. (2002). Is knowledge of famous people disproportionately impaired in patients with early and questionable Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, **16**, 344-358.
- Tippett, L.J., Blackwood, K. & Farah, M.J. (2002). Visual object and face processing in mild-to-moderate Alzheimer's disease: from segmentation to imagination. *Neuropsychologia*, **41**, 453-468.
- Traykov, L., Raoux, N., Latour, F., Gallo, L., Hanon, O., Baudic, S., Bayle, C., Wenisch, E., Remy, P. & Rigaud, A.S. (2007). Executive functions deficit in mild cognitive impairment. *Cognitive and Behavioral Neurology*, **20**, 219-224.
- Trivedi, M.A., Schmitz, T.W., Ries, M.L., Torgerson, B.M., Sager, M.A., Hermann, B.P., Asthana, S. & Johnson, S.C. (2006). Reduced hippocampal activation during episodic encoding in middle-aged individuals at genetic risk of Alzheimer's disease: a cross-sectional study. *BMC Medicine*, **4**, 1-14.
- Tulving, E., Kapur, S., Craik, F.I., Moscovitch, M. & Houle, S. (1994). Hemispheric encoding/retrieval asymmetry in episodic memory: positron emission tomography findings. *Proceedings of the National Academy of Science USA*, **91**, 2016-2020.
- van Veen, V. & Carter, C.S. (2002). The anterior cingulate as a conflict monitor: fMRI and ERP studies. *Physiology and Behavior*, **77**, 477-482.
- Verhaeghen, P. & Cerella, J. (2002). Aging, executive control, and attention: a review of meta-analyses. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, **26**, 849-857.
- Vogel, A., Gade, A., Stokholm, J. & Waldemar, G. (2005). Semantic memory impairment in the earliest phases of Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, **19**, 75-81.
- Waddell, J. & Shors, T.J. (2008). Neurogenesis, learning and associative strength. *European Journal of Neuroscience*, **27**, 3020-3028.
- Warrington, E. (1984). *Recognition Memory Test for Faces*. Los Angeles: Western Psychological Services.
- Warrington, E. (1996). *The Camden memory tests. Topographical recognition memory test*. Hove: Psychology Press.
- Wegner, D.M. (1994). Ironic processes of mental control. *Psychological Review*, **101**, 34-52.

- Welsh, K.A., Butters, N., Hughes, J.P., Mohs, R.C. & Heyman A. (1992). Detection and staging of dementia in Alzheimer's Disease: Use of the neuropsychological measures developed for the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease. *Archives of Neurology*, **49**, 448-452.
- Welsh, K.A., Butters, N., Mohs, R.C., Beekly, D., Edland, S., Fillenbaum, G. & Heyman A. (1994). The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD-NP). Part V. A normative study of the neuropsychologic battery. *Neurology*, **44**, 609-614.
- Werheid, K. & Clare, L. (2007). Are faces special in Alzheimer's disease? Cognitive conceptualisation, neural correlates, and diagnostic relevance of impaired memory for faces and names. *Cortex*, **43**, 898-906.
- Westmacott, R., Black, S.E., Freedman, M. & Moscovitch, M. (2004). The contribution of autobiographical significance to semantic memory: evidence from Alzheimer's disease, semantic dementia, and amnesia. *Neuropsychologia*, **42**, 25-48.
- Westmacott, R. & Moscovitch, M. (2003). The contribution of autobiographical significance to semantic memory. *Memory and Cognition*, **31**, 761-774.
- Whitwell, J.L., Petersen, R.C., Negash, S., Weigand, S.D., Kantarci, K., Ivnik, R.J., Knopman, D.S., Boeve, B.F., Smith, G.E. & Jack, C.R. (2007). Patterns of atrophy differ among specific subtypes of mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, **64**, 1130-1138.
- Wierenga, C.E. & Bondi, M.W. (2007). Use of functional magnetic resonance imaging in the early identification of Alzheimer's disease. *Neuropsychology Review*, **17**, 127-143.
- Winblad, B. & Wimo, A. (2006). The worldwide direct costs and costs of informal care of dementia. *Alzheimer and Dementia* (Supplement 1), 19.
- Wishart, H.A., Saykin, A.J., McAllister, T.W., Rabin, L.A., McDonald, B.C., Flashman, L.A., Roth, R.M., Mamourian, A.C., Tsongalis, G.J. & Rhodes, C.H. (2006a). Regional brain atrophy in cognitively intact adults with a single APOE epsilon4 allele. *Neurology*, **67**, 1221-1224.
- Wishart, H.A., Saykin, A.J., Rabin, L.A., Santulli, R.B., Flashman, L.A., Guerin, S.J., Mamourian, A.C., Belloni, D.R., Rhodes, C.H. & McAllister, T.W. (2006b). Increased brain activation during working memory in cognitively intact adults with the APOE epsilon4 allele. *American Journal of Psychiatry*, **163**, 1603-1610.
- Worsley, K.J., Poline, J.B., Vandal, A.C. & Friston, K.J. (1995). Tests for distributed, nonfocal brain activations. *NeuroImage*, **2**, 183-194.
- Wylie, S.A., Ridderinkhof, K.R., Eckerle, M.K. & Manning, C.A. (2007). Inefficient response inhibition in individuals with mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*, **45**, 1408-1419.
- Yamaguchi, Y., Aota, Y., Sato, N., Wagatsuma, H. & Wu, Z. (2004). Synchronization of neural oscillations as a possible mechanism underlying episodic memory: a study of theta rhythm in the hippocampus. *Journal of Integrative Neuroscience*, **3**, 143-157.
- Yesavage, J.A., O'Hara, R. & Kraemer, H. (2002). Modeling the prevalence and incidence of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Journal of Psychiatric Research*, **36**, 281-286.
- Yip, A.G., McKee, A.C., Green, R.C., Wells, J., Young, H., Cupples, L.A. & Farrer, L.A. (2005). ApoE, vascular pathology, and the AD brain. *Neurology*, **65**, 259-265.


- Yonelinas, A.P., Kroll, N.E., Quamme, J.R., Lazzara, M.M., Sauve, M.J., Widaman, K.F. & Knight, R.T. (2002). Effects of extensive temporal lobe damage or mild hypoxia on recollection and familiarity. *Nature Neuroscience*, **5**, 1236-1241.
- Young, A.W., McWeeny, K.H., Hay, D.C. & Ellis, A.W. (1986). Access to identity-specific semantic codes from familiar faces. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, **38**, 271-295.
- Younkin, S.G. (1998). The role of A beta 42 in Alzheimer's disease. *Journal of Physiology-Paris*, **92**, 289-292.
- Zehnder, A.E., Bläsi, S., Berres, M., Monsch, A.U., Stähelin, H.B. & Spiegel, R. (2008). Impact of APOE status on cognitive maintenance in healthy elderly persons. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, in press.
- Zimmerman, M.E., Brickman, A.M., Paul, R.H., Grieve, S.M., Tate, D.F., Gunstad, J., Cohen, R.A., Aloia, M.S., Williams, L.M., Clark, C.R., Whitford, T.J. & Gordon, E. (2006). The relationship between frontal gray matter volume and cognition varies across the healthy adult lifespan. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, **14**, 823-833.
- Zimmermann, P. & Fimm, B. (2002). *Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung*. Herzogenrath: Vera Fimm, Psychologische Testsysteme.
- Zhuo, M., Holtzman, D.M., Li, Y., Osaka, H., DeMaro, J., Jacquin, M. & Bu, G. (2000). Role of tissue plasminogen activator receptor LRP in hippocampal long-term potentiation. *Journal of Neuroscience*, **20**, 542-549.

# Anhang

## Anhang A: Genehmigungen der Ethikkommission

**UNIVERSITÄT Regensburg**  
Geschäftsstelle der Ethikkommission  
an der Universität Regensburg

**EINGEGANGEN**  
Institut für Psychologie I  
21. März 2007



c/o Klinikum der Universität Regensburg D-93042 Regensburg

**Vorsitzender der Ethikkommission**  
PD Dr. med. Jörg Marienhagen

Herrn  
Prof. Dr. Greenlee

Sekretariat:  
Telefon: +49 - (0)941 - 944-5382  
Telefax: +49 - (0)941 - 944-5388  
ethikkommission@klinik.uni-regensburg.de

Lehrstuhl für Psychologie I der Universität  
Universitätsstr. 31  
93040 Regensburg

**Nr.06/224** 16. Mrz. 07

*Funktionelle MRT bei Patienten mit MCI ("mild cognitive impairment")*

**Der Kommission vorgelegte Unterlagen zur Studie:**  
Patienteneinverständniserklärung für die MR-Tomographie Begleitschreiben von Prof. Greenlee vom 19.12.06, Antrag vom 11.12.2006; Anamnesebogen; Teilnehmerbogen; Literaturverzeichnis Schreiben vom 14.03.2007 mit erneutem Vordruck Antragsformular sowie abgeänderter Patienteneinverständniserklärung (Anhang D: Probandenaufklärung, E: Einverständniserklärung, F: Probandenaufklärung, G: Einverständniserklärung)


Sehr geehrter Herr Prof. Dr. Greenlee,

die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Regensburg hat in ihrer Sitzung am 08.02.2007 über das o.g. Vorhaben auf Grundlage der oben angegebenen Unterlagen beraten.

**Nachdem alle Auflagen erfüllt sind, erhalten Sie nun ein uneingeschränkt positives Votum des Vorhabens.**

1. Unabhängig vom Beratungsergebnis verbleibt die ärztliche und juristische Verantwortung beim Projektleiter und seinen Mitarbeitern.
2. Die Auflagen der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes in der Fassung von Somerset West / Südafrika 1996 hinsichtlich der ethischen und rechtlichen Aspekte biomedizinischer Forschung am Menschen sind strikt zu beachten.
3. Bitte beachten Sie, dass alle Änderungen oder Erweiterungen in Protokoll sowie der Patienteninformation und -aufklärung schriftlich der Ethikkommission mitgeteilt werden müssen. Die Korrekturen sind in der jeweils überarbeiteten Version deutlich kenntlich zu machen.
4. Die Ethikkommission erwartet, dass ihr alle schwerwiegenden oder unerwarteten unerwünschten Ereignisse (u.a. alle Todesfälle), die während der Studie auftreten und die Sicherheit der Studienteilnehmer oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen können (§40, Abs. 1, Satz 4 AMG), unverzüglich schriftlich mitgeteilt werden. Dieses sollte in Verbindung mit einer Stellungnahme des Leiters der Klinischen Prüfung geschehen, ob aus deren Sicht die Nutzen-Risiko-Relation des Vorhabens verändert ist.
5. Der Ethikkommission muss der Abbruch oder Abschluss einer Studie mitgeteilt werden. Eine Publikation bzw. der Abschlussbericht der Studie sollte zum gegebenen Zeitpunkt nachgereicht werden. Bei Langzeitstudien bittet die Kommission 12 Monate nach Studienbeginn um Übersendung eines Zwischenberichtes.
6. Handelt es sich bei o.g. Vorhaben um eine Klinische Studie gemäß §§ 19-24 MPG, wurde von Seiten der Kommission das Vorliegen aller Voraussetzungen gemäß § 20 Abs. 8 MPG geprüft.
7. Die Ethikkommission bestätigt die Bearbeitung gemäß ICH/GCP-Richtlinien.

Wir wünschen Ihrem Vorhaben ein gutes Gelingen.

  
PD Dr. med. J. Marienhagen

**Anlagen:** Mitgliederliste der Ethikkommission

Anhang A: Genehmigungen der Ethikkommission

  
**Universität Regensburg**

Klinikum der Universität Regensburg D-93042 Regensburg

**ETHIKKOMMISSION  
an der Universität Regensburg**

**Geschäftsstelle**

Vorsitzender der Ethikkommission:  
PD Dr. med. Jörg Marienhagen

Klinikum der Universität Regensburg  
Franz-Josef-Strauß-Allee 11  
93053 Regensburg  
Telefon (0941) 944-5382  
Telefax (0941) 944-5388

ethikkommission@klinik.uni-regensburg.de  
Regensburg, 14.06.2007

Herrn  
Prof. Dr. Greenlee

Lehrstuhl für Psychologie I der Universität  
Universitätsstr. 31

93040 Regensburg

**EINGEGANGEN**  
Institut für Psychologie I  
19. JUNI 2007

**Nr. 06/224**

*Funktionelle MRT bei Patienten mit MCI ("mild cognitive impairment")*

Amendment mit Begleitschreiben vom 02.04.2007, Ergänzungsantrag für eine Zusatzuntersuchung vom 21.02.07, Anhang A: Teilnehmer-Bogen, Anhang B: Probandenaufklärung zur medizinisch-genetischen Laboruntersuchung, Anhang C: Einverständniserklärung zur genetischen Analyse u. Aufbewahrung von Untersuchungsmaterial, Anhang D: Probandenaufklärung Information zur bevorstehenden Kernspintomographie-Untersuchung, Anhang E: Einverständniserklärung für die Kernspintomographie-Untersuchung, Anhang F: Information zur neuropsychologischen Diagnostik, Anhang G: Einverständniserklärung zur neuropsychologischen Untersuchung, Literaturverzeichnis

Nachgereichte Unterlagen mit Eingang am 31.05.07: Anhang F Probandenaufklärung "Information zur neuropsychologischen Diagnostik".

Sehr geehrter Herr Prof. Dr. Greenlee,

die Ethikkommission nimmt das mit Schreiben vom 02.04.2007 übersandte Amendment zu o. g. Studie und die Erfüllung der Auflagen vom 22.05.07 zur Kenntnis. An der positiven Bewertung der Studie ändert sich somit nichts.

Mit freundlichen Grüßen

  
PD Dr. med. J. Marienhagen  
(Vorsitzender der Ethikkommission)

## Anhang B: Probandenrekrutierung mittels Zeitungsannoncen

# Demenz: Uni sucht Vergessliche

Bezirksklinikum arbeitet an Hirnaktivierung / Probanden für Studie nötig

**REGENSBURG (mbw).** Von der Alzheimererkrankung sind in Deutschland derzeit etwa 1,2 Millionen Menschen betroffen. Fieberhaft arbeiten Forscher und Pharmaindustrie an neuen Medikamenten gegen diese Erkrankung. Aktuelle Studien zeigen, dass der Therapieerfolg umso größer ist, je früher man bei den Betroffenen mit der Behandlung beginnt.

Eine wesentliche Voraussetzung für eine erfolgreiche Behandlung und Prävention ist es, Risikopatienten frühzeitig zu identifizieren. Mit diesem wichtigen medizinischen Problem will sich jetzt eine interdisziplinäre Arbeitsgruppe der Universität

Regensburg beschäftigen.

Prof. Mark Greenlee, Dipl.-Psych. Gabriele Frank (Universität Regensburg), Dr. Hans Klünemann (Bezirksklinikum, Lehrstuhl für Psychiatrie) und Dr. Kristina Fast (LMU München) wollen durch funktionelle Magnetresonanztomographie und neuropsychologische Testverfahren mehr über frühe Erkrankungsstadien der Alzheimer-Demenz erfahren. Sie zeigen den Probanden die Gesichter berühmter Personen im Magnetresonanztomografen und zeichnen dabei die Hirnaktivierung auf, die durch das Betrachten der Gesichter entsteht.

Die Methode der Magnetresonanztomographie führt zu hochaufgelösten Bildern des menschlichen Gehirns. Finanziell unterstützt wird die-

ses Forschungsprojekt durch ein Doktorandenstipendium der Bayerischen Eliteförderung. Die Untersuchungen finden am Bezirksklinikum Regensburg statt.

Gesucht werden im Rahmen dieser Studie Probanden zwischen 50 und 70 Jahren, die seit einiger Zeit zunehmende Vergesslichkeit an sich bemerken und diese ärztlich abklären lassen möchten. Besonders interessant sind hierbei ältere Menschen aus Familien, bei denen die Alzheimererkrankung schon einmal oder mehrfach aufgetreten ist.

Personen, die an dieser Studie teilnehmen möchten, wenden sich an Dr. Hans Klünemann von der Gedächtnissprechstunde des Bezirksklinikums Regensburg, unter Telefon (09 41) 9 41 12 21.

„Mittelbayerische Zeitung“, 31.05.2007

**Studie am Bezirksklinikum**  
**Alzheimer früh erkennen**

**Regensburg** – Rund 1,2 Millionen Menschen in Deutschland leiden an Alzheimer. Aktuelle Studien zeigen, dass der Therapieerfolg umso größer ist, je früher Betroffene therapiert werden.

Wie Risikopatienten frühzeitig identifiziert werden können, will nun eine interdisziplinäre Arbeitsgruppe der Universität Regensburg herausfinden.

Funktionelle Magnetresonanztomographie und neuropsychologische Testverfahren sollen über frühe Erkrankungsstadien der Alzheimer-Demenz informieren. Die Methode der Magnetresonanztomographie führt zu hochaufgelösten Bildern des menschlichen Gehirns. Die Untersuchungen finden am Bezirksklinikum Regensburg statt.

Gesucht werden im Rahmen dieser Studie nun Probanden zwischen 50 und 70 Jahren, die seit einiger Zeit zunehmende Vergesslichkeit an sich bemerken und diese ärztlich abklären lassen möchten. Besonders interessant sind ältere Menschen aus Familien, bei denen Alzheimer schon einmal oder mehrfach aufgetreten ist.

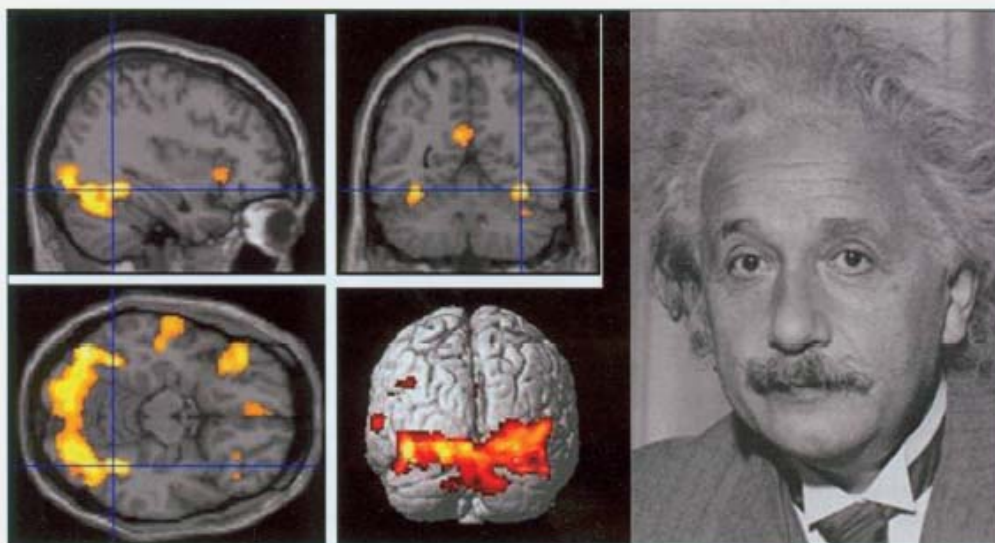
Interessierte wenden sich an Dr. Hans Klünemann von der Gedächtnissprechstunde des Bezirksklinikums Regensburg, Tel. 0941/941-1221.

„Blizz aktuell“, 27.05.2007

## Anhang B: Probandenrekrutierung mittels Zeitungsannoncen

STUDIE ZUR FRÜHERKENNUNG  
VON ALZHEIMER-DEMENZ

Universität und Bezirksklinikum suchen Teilnehmer



Magnetresonanztomografische Bilder eines aktivierten Gehirns (links) bei der Betrachtung berühmter Gesichter  
Bilder: Universität Regensburg

Von der Alzheimererkrankung sind in Deutschland derzeit etwa 1,2 Millionen Menschen betroffen. Fieberhaft arbeiten Forscher und Pharmaindustrie an neuen Medikamenten gegen diese Erkrankung. Aktuelle Studien zeigen, dass der Therapieerfolg umso größer ist, je früher man bei den Betroffenen mit der Behandlung beginnt.

Eine wesentliche Voraussetzung für eine erfolgreiche Behandlung und Prävention ist es, Risikopatienten frühzeitig zu identifizieren. Mit diesem wichtigen medizinischen Problem will sich jetzt eine interdisziplinäre Arbeitsgruppe der Universität Regensburg intensiv beschäftigen. Prof. Mark Greenlee, Dipl.-Psych. Gabriele Frank (Universität Regensburg), Dr. Hans Klünemann (Bezirksklinikum, Lehrstuhl für Psychiatrie) und Dr. Kristina Fast (LMU München) wollen durch funktionelle Magnetresonanztomografie und neuropsychologische Testverfahren mehr über frühe Erkrankungsstadien der Alzheimer-Demenz erfahren. Dazu werden den Probanden die Gesichter berühmter Personen im Magnetresonanztomografen präsentiert und die Hirnaktivierung aufgezeichnet, die durch das Betrachten der Gesichter entsteht.

Die Methode der Magnetresonanztomografie führt zu hoch aufgelösten Bildern des menschlichen Gehirns. Finanziell unterstützt wird dieses Forschungsprojekt durch ein Doktorandenstipendium der Bayerischen Eliteförderung. Die Untersuchungen werden am Bezirksklinikum Regensburg stattfinden.

Gesucht werden im Rahmen dieser Studie Probanden zwischen 50 und 70 Jahren, die seit einiger Zeit zunehmende Vergesslichkeit an sich bemerken und diese ärztlich abklären lassen möchten. Besonders interessant sind hierbei ältere Menschen aus Familien, bei denen die Alzheimererkrankung schon einmal oder mehrfach aufgetreten ist. Personen, die an dieser Studie teilnehmen möchten, können sich gerne an Dr. Hans Klünemann von der Gedächtnissprechstunde des Bezirksklinikums Regensburg wenden (Anmeldung über die Telefonnummer der Gedächtnissprechstunde 0941/941-1221).

Gabriele Frank 

„Synapse. Zeitschrift der Medizinischen Einrichtungen des Bezirks Oberpfalz.“ Juli, 2007

## Anhang C: Probandenrekrutierung mittels Handzettel

*Ziele der Studie*

Eine wesentliche Voraussetzung für eine frühzeitige Behandlung der Alzheimer-Demenz ist es Risikopatienten frühzeitig zu identifizieren.

Unsere Studie möchte mit Hilfe einer ausführlichen und sensitiven neuropsychologischen Diagnostik einen Beitrag zur Verbesserung der Frühdiagnostik bei der Alzheimer-Demenz leisten.

Zudem soll untersucht werden, welchen Einfluss der genetische Status bei gesunden älteren Personen und Patienten mit leichten kognitiven Beeinträchtigungen auf die Hirnaktivierung (Abb. 3) hat.

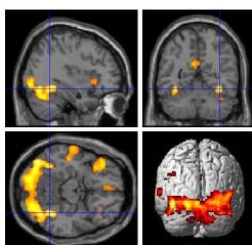


Abb. 3: fMRT-Bilder eines aktivierten Gehirns bei der Betrachtung berühmter Gesichter

*Wer kann an der Studie teilnehmen?*

Wir suchen Personen mit leichten kognitiven Beeinträchtigungen (diagnostiziert an der Gedächtnisambulanz des Bezirksklinikums Regensburg) sowie Personen ohne kognitive Beeinträchtigungen im Alter zwischen 50 und 70 Jahren.

Voraussetzungen:

- Es dürfen keine neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen vorliegen.
- Es können nur Personen teilnehmen, die keine Angst vor räumlicher Enge haben (Klaustrophobie).
- Es können nur Personen teilnehmen, die keine Metallteile im/am Körper haben (z.B. Herzschrittmacher, Gefäßclips, Granat-Splitter, Cochlea-Implantate, Piercing etc.).

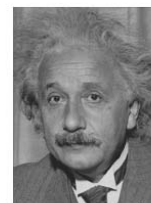
Bei Interesse wenden Sie sich bitte an die Mitarbeiter der Gedächtnisambulanz:

Herr Dr. Hans-H. Klünemann  
Frau Dipl.-Psych. Gabriele Frank  
Frau Michaela Nowicki  
Tel.: 0941/941-1221

Medizinische Einrichtungen  
des Bezirks Oberpfalz GmbH

*Alzheimer-Demenz:*

*Gesichtererkennung berühmter Personen als neue Möglichkeit der Frühdiagnostik?*



Studie der  
Universität Regensburg  
in Kooperation mit der  
Gedächtnisambulanz der  
Psychiatrischen Universitätsklinik  
Regensburg

*Fragestellung*

Ein Schwerpunkt der derzeitigen Demenzforschung liegt auf Patienten mit **leichten kognitiven Beeinträchtigungen** (v.a. Gedächtnisproblemen), da diese Patienten ein erhöhtes Risiko haben, an einer Alzheimer-Demenz zu erkranken. Ein weiterer wichtiger Risikofaktor ist das Vorliegen einer Veränderung (Mutation) des ApoE-Gens.

Mehrere Studien weisen darauf hin, dass es bei einer Alzheimer-Demenz schon frühzeitig zu Störungen des Altgedächtnisses (z.B. Erkennen berühmter Personen; Abb. 1) kommt.

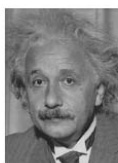


Abb. 1:  
Albert Einstein

In unserer Studie untersuchen wir, welchen Einfluss der genetische Status bei gesunden älteren Personen und Patienten mit Gedächtnisstörungen auf die neuropsychologische Leistung (z.B. Gedächtnisfunktionen) und die Hirnaktivierung hat.

*Frühdiagnostik:  
Methoden*

Bei unserer Studie kommen folgende Methoden zum Einsatz:

- neuropsychologische Untersuchung
- funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)
- genetische Untersuchung (Blutentnahme)

Die **neuropsychologische Untersuchung** besteht aus mehreren Tests, mit denen wir Aufmerksamkeit, Gedächtnis und Wahrnehmung untersuchen.

Mit der **funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT)** werden gezielt Hirnregionen untersucht, die am Erkennen berühmter Personen beteiligt sind. Dazu werden während der fMRT-Untersuchung die Portraitfotos berühmter und unbekannter Personen gezeigt. Die MRT wird heute routinemäßig bei klinischen Untersuchungen durchgeführt und stellt keinerlei gesundheitliches Risiko dar.

Bei der **genetischen Untersuchung** wird eine geringe Menge Blut entnommen und auf eine Veränderung des ApoE-Gens untersucht. Das Ergebnis dieser Untersuchung kann nur nach einer ausführlichen ärztlichen Beratung mitgeteilt werden.

*Ablauf der Untersuchungen*

Die Untersuchung findet an zwei Terminen am Bezirksklinikum Regensburg statt:

- **Termin 1:** Blutentnahme und neuropsychologische Untersuchung (Dauer: ca. 3 Stunden)
- **Termin 2:** fMRT-Untersuchung (Abb. 2; Dauer: ca. 40 Minuten)



Abb. 2: MRT

Alle Teilnehmer erhalten nach Abschluss der Untersuchungen am letzten Termin eine Erstattung der Fahrt- und/oder Parkkosten bis zu einem Betrag von 20 Euro.

Alle Teilnehmer erhalten zudem **ausführliche Informationen über die Ergebnisse der Untersuchungen**. Das Ergebnis der genetischen Untersuchung kann allerdings nur auf ausdrücklichen Wunsch des jeweiligen Teilnehmers im Rahmen einer ausführlichen ärztlichen Beratung mitgeteilt werden.

Anhang D: Anamnesebogen für das telefonische Interview

## **Teilnehmer-Bogen**

VP-Code:

Alter?

Geschlecht?

Schulbildung (Anzahl der Schuljahre; Hauptschule, Realschule oder Gymnasium)?

Beruf?

Sind Sie normalsichtig?

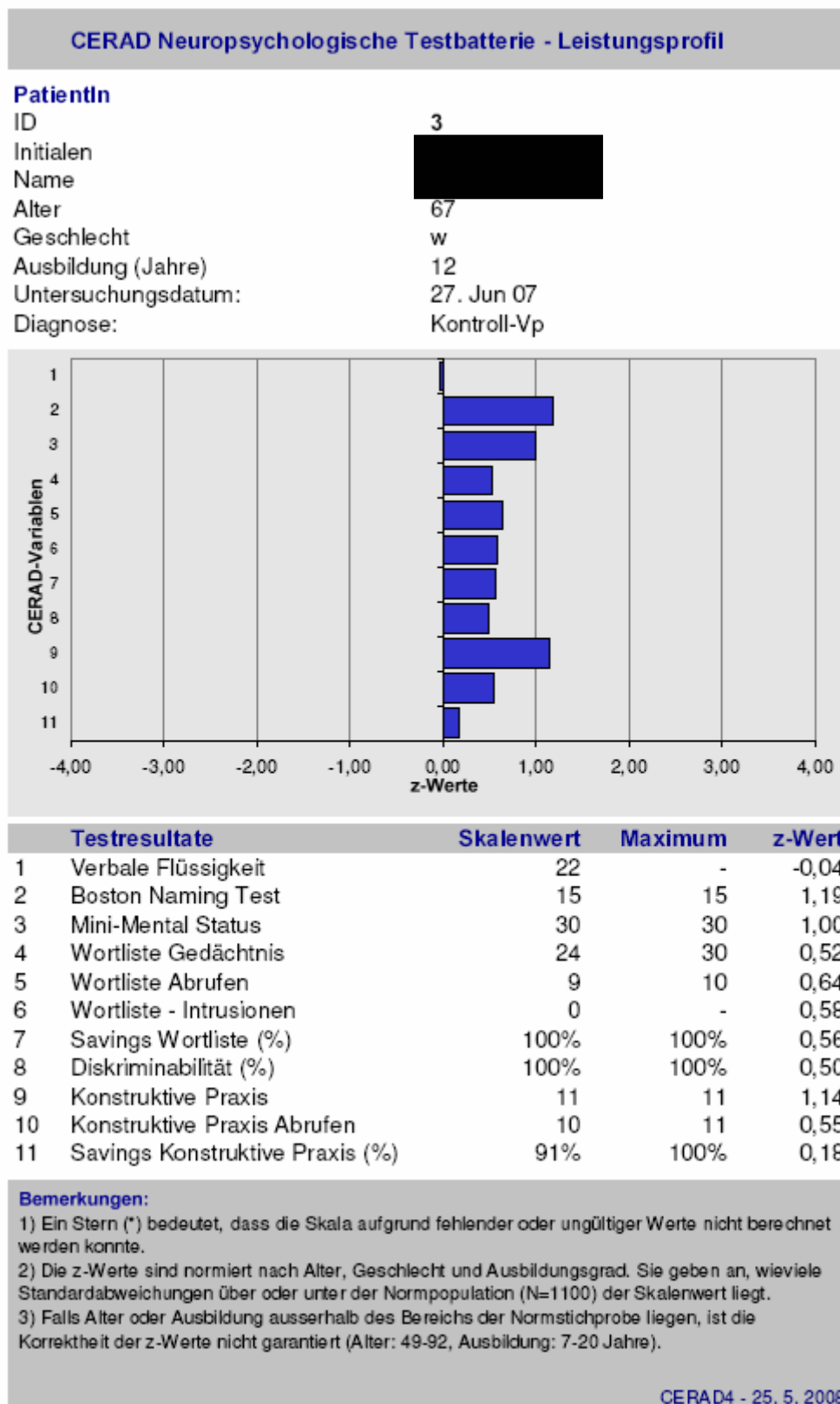
Tragen Sie eine Brille oder Kontaktlinsen; wenn ja, welche Stärke (Dioptrien)?

Haben bzw. hatten Sie schon einmal neurologische oder psychiatrische Erkrankungen (z.B. Schlaganfall, Gehirnerschütterung / Schädelhirntrauma, Angst vor räumlicher Enge (Klaustrophobie), Depressionen, Alkoholkonsum)?

Haben bzw. hatten Sie schon einmal andere schwere körperliche Erkrankungen (z.B. Krebs)?

Nehmen Sie regelmäßig Medikamente; wenn ja, welche und wie oft?

Anhang E: Exemplarisches CERAD-NP-Testprofil einer gesunden, kognitiv unbeeinträchtigten Kontrollperson

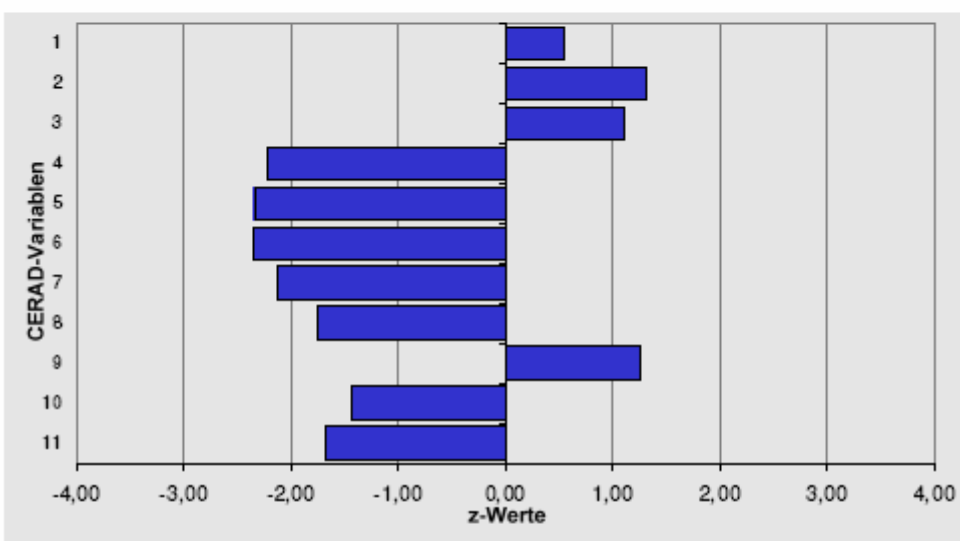


## Anhang E: Exemplarisches CERAD-NP-Testprofil einer Patientin mit „amnesic MCI“

## CERAD Neuropsychologische Testbatterie - Leistungsprofil

## PatientIn

ID 36  
 Initialen [REDACTED]  
 Name [REDACTED]  
 Alter 68  
 Geschlecht w  
 Ausbildung (Jahre) 11  
 Untersuchungsdatum: 20. Jul 07  
 Diagnose: -



	Testresultate	Skalenwert	Maximum	z-Wert
1	Verbale Flüssigkeit	24	-	0,55
2	Boston Naming Test	15	15	1,31
3	Mini-Mental Status	30	30	1,11
4	Wortliste Gedächtnis	15	30	-2,21
5	Wortliste Abrufen	3	10	-2,34
6	Wortliste - Intrusionen	5	-	-2,34
7	Savings Wortliste (%)	43%	100%	-2,12
8	Diskriminabilität (%)	90%	100%	-1,75
9	Konstruktive Praxis	11	11	1,26
10	Konstruktive Praxis Abrufen	5	11	-1,43
11	Savings Konstruktive Praxis (%)	45%	100%	-1,67

## Bemerkungen:

- 1) Ein Stern (\*) bedeutet, dass die Skala aufgrund fehlender oder ungültiger Werte nicht berechnet werden konnte.
- 2) Die z-Werte sind normiert nach Alter, Geschlecht und Ausbildungsgrad. Sie geben an, wieviele Standardabweichungen über oder unter der Normpopulation (N=1100) der Skalenwert liegt.
- 3) Falls Alter oder Ausbildung ausserhalb des Bereichs der Normstichprobe liegen, ist die Korrektheit der z-Werte nicht garantiert (Alter: 49-92, Ausbildung: 7-20 Jahre).

CERAD4 - 25. 5. 2008

## Anhang F: Aufklärungsbogen für die neuropsychologische Diagnostik

### Informationen zur neuropsychologischen Diagnostik

Liebe Teilnehmerin, lieber Teilnehmer,

..... (Name)

..... (Geburtsdatum)

im Rahmen unserer Studie führen wir eine ausführliche **neuropsychologische Diagnostik** durch. Mit Hilfe mehrerer neuropsychologischer Tests untersuchen wir mentale Funktionen wie Aufmerksamkeit, Wahrnehmung und Gedächtnis. Bei diesen Tests geht es nicht darum und es ist auch gar nicht möglich „Gedanken zu lesen“ oder ähnliches, sondern wir werten lediglich die Antworten aus, die Sie uns im Verlaufe der Testung geben. Die Durchführung der neuropsychologischen Diagnostik wird insgesamt etwa 2 Stunden dauern. Falls Sie während dieser Zeit bei sich Ermüdungserscheinungen feststellen und sich beispielsweise nicht mehr konzentrieren können, teilen Sie dies bitte der Untersuchungsleiterin mit. Dann kann eine Pause eingelegt werden oder die neuropsychologische Untersuchung wird abgebrochen und an einem anderen Termin vervollständigt.

Um sicherzustellen, dass nur Personen an unserer Studie teilnehmen, die psychisch gesund sind, verwenden wir zudem einen kurzen **psychiatrischen Fragebogen**. Das Ergebnis dieses Fragebogens wird Ihnen von uns mitgeteilt – sofern Sie dies wünschen. Sollte sich in diesem Fragebogen ein auffälliger Befund ergeben (z.B. Hinweise auf eine Depression), ist eine Teilnahme an unserer Studie nicht möglich. Darüber hinaus ergeben sich aus dem Ausfüllen des Fragebogens für Sie jedoch keinerlei Folgen – unabhängig davon, wie das Ergebnis ausfällt.

**Die Ergebnisse der gesamten Untersuchung werden vertraulich behandelt (entsprechend den gesetzlichen Datenschutzbestimmungen) und sind nur den an der Studie beteiligten Mitarbeitern bekannt.**

**Zudem weisen wir Sie darauf hin, dass Sie jederzeit – ohne Angabe von Gründen und ohne mit persönlichen Nachteilen rechnen zu müssen – das Recht haben, die Teilnahme an den genannten diagnostischen Testverfahren abubrechen und dass sie jederzeit**

**verlangen können, dass sämtliche personenbezogene Daten gelöscht werden. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen werden in pseudonymisierter Form gespeichert und in wissenschaftlichen Zeitschriften veröffentlicht, so dass Rückschlüsse auf Ihre Person nicht möglich sind. Die gesetzlichen Datenschutzbestimmungen werden eingehalten.**

**Falls Sie noch Fragen zur bevorstehenden neuropsychologischen Untersuchung haben, stellen Sie diese bitte jetzt!**

## Anhang G: Aufklärungsbogen für die ApoE-Genotypisierung

## Informationen zur medizinisch-genetischen Laboruntersuchung und unserer Einverständniserklärung

Alle Angaben, die auf der Einverständniserklärung gemacht wurden, sowie alle Ergebnisse der Untersuchung werden vertraulich behandelt (entsprechend den gesetzlichen Datenschutzbestimmungen) und sind nur den an der Studie beteiligten Mitarbeitern bekannt. Die Einverständniserklärung kann vom Studienteilnehmer jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne mit persönlichen Nachteilen rechnen zu müssen widerrufen werden.

### Ziel und Zweck der Untersuchung:

Eine genetische Untersuchung hat das Ziel, eine genetische Krankheit oder eine Veranlagung dafür aufzudecken bzw. auszuschließen, indem das Erbgut direkt oder indirekt analysiert wird (Chromosomen, Gene).

Das menschliche Erbgut befindet sich im Zellkern jeder einzelnen Körperzelle. Es besteht aus 23 Chromosomen-Paaren. Gene sind die Grundeinheiten des Erbgutes und bestehen aus DNS; sie sind auf den Chromosomen aufgereiht, schätzungsweise 30.000 in jedem Zellkern. Alle Gene gemeinsam (Genom) bilden den „Bauplan“ für die Strukturen des Körpers und seinen Stoffwechsel indem sie beispielsweise die Protein-Strukturen festlegen.

In der aktuellen Forschung gibt es wichtige Hinweise darauf, dass eine Veränderung (Mutation) des Apolipoprotein E-Gens (ApoE-Gen) auf dem Chromosom 19 einen Risikofaktor für die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz darstellt. Personen, bei denen eine derartige Mutation vorliegt, haben ein etwa drei Mal höheres Risiko, an einer Alzheimer-Demenz zu erkranken, als Personen, bei denen keine Mutation dieses Gens vorliegt. **Es muss jedoch betont werden, dass das ApoE-Gen für sich allein genommen weder hinreichend noch notwendig für die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz ist. Dies bedeutet, dass eine Mutation des ApoE-Gens nicht zwangsläufig zur Entwicklung einer Alzheimer-Demenz führt, sondern lediglich das Risiko erhöht, an dieser Krankheit zu erkranken.**

In unserer Untersuchung gehen wir der Frage nach, ob das Vorliegen einer Mutation des ApoE-Gens einen Einfluss auf die Hirnaktivierung bei der Bearbeitung von Gedächtnisaufgaben im Kernspintomographen hat.

**Bedeutung:**

Genetische Untersuchungen liefern sehr persönliche Befunde und erfordern daher Ihre Zustimmung. Sie erlauben es festzustellen, ob Sie Träger(in) einer bestimmten genetischen Veränderung sind.

**Aus ethischen Gründen können wir im Rahmen dieser Studie eine genetische Untersuchung nur dann vornehmen, wenn Sie damit einverstanden sind, das Ergebnis der Genanalyse nicht zu erfahren.** Falls Sie eine Mitteilung ihres ApoE-Gen-Status wünschen, ist dies nur nach einer ausführlichen ärztlichen Beratung im Rahmen der routineärztlichen Versorgung in der Gedächtnisambulanz möglich.

Zudem möchten wir Sie darauf hinweisen, dass in der vorliegenden Studie lediglich Ihr ApoE-Gen-Status bestimmt wird - darüber hinausgehende genetische Analysen werden von uns nicht vorgenommen und bedürfen Ihrer ausdrücklichen Zustimmung.

**Ablauf der Untersuchung:**

Für genetische Untersuchungen wird eine kleine Menge venöses Blut (etwa 10 ml) gebraucht. Es ist nicht nötig, für diese Blutentnahme nüchtern zu sein. Wir sind verpflichtet, Sie darauf hinzuweisen, dass es durch die Blutentnahme in äußerst seltenen Fällen zu Nervenverletzungen im Bereich des Nadeleinstiches kommen kann, die beispielsweise zu einem Taubheitsgefühl in der betroffenen Hand/Arm führen können. Diese Nervenverletzungen können in ungünstigen Fällen irreversibel sein, d.h. sie halten dauerhaft an und können nicht mehr rückgängig gemacht werden.

Die genetische Analyse findet am Universitätsklinikum Regensburg am Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin statt.

Wenn uns die Ergebnisse der Untersuchung vorliegen, erfolgt die Pseudonymisierung der Daten. Darunter versteht man, dass Ihr Name gegen eine zufällige Buchstabenkombination (z.B. xy) ausgetauscht wird, so dass Rückschlüsse auf Ihre Person nicht mehr möglich sind. Die Pseudonymisierung der Daten erfolgt in der Gedächtnisambulanz des Bezirksklinikums Regensburg.

**Aufbewahrung von Körpermaterial (Blut):**

Das Körpermaterial wird am Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin des Universitätsklinikums Regensburg aufbewahrt bis die Laboruntersuchungen abgeschlossen sind. Die Zustimmung zur Aufbewahrung der Probe kann jederzeit ohne Angabe von Gründen

und ohne persönliche Nachteile widerrufen werden. Im Fall einer Widerrufung wird das Material sofort vernichtet.

**Wir weisen Sie darauf hin, dass Sie jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne mit persönlichen Nachteilen rechnen zu müssen das Recht haben, die Teilnahme an der Studie abubrechen und dass sie jederzeit verlangen können, dass ihr Körpermaterial vernichtet und sämtliche personenbezogene Daten gelöscht werden. Die Ergebnisse der genetischen Untersuchung werden in pseudonymisierter Form gespeichert und in wissenschaftlichen Zeitschriften veröffentlicht, so dass Rückschlüsse auf Ihre Person nicht möglich sind.**

**Falls Sie noch Fragen zur genetischen Untersuchung haben, stellen Sie diese bitte jetzt!**

## Anhang H: Einverständniserklärung für die neuropsychologische Diagnostik

## Einverständniserklärung zur neuropsychologischen Untersuchung

Liebe Teilnehmerin, lieber Teilnehmer,

..... (Name)

..... (Geburtsdatum)

dieses Dokument beinhaltet eine Einverständniserklärung, in der Sie bestätigen, dass Sie freiwillig an der neuropsychologischen Untersuchung und der Durchführung des kurzen psychiatrischen Fragebogens teilnehmen und ausführliche Informationen über diese diagnostischen Verfahren erhalten haben.

**Ich bestätige mit meiner Unterschrift, dass ich den Aufklärungsbogen „Informationen zur neuropsychologischen Diagnostik“ gelesen habe und dass mir alle diesbezüglichen Fragen in einem Gespräch beantwortet wurden. Mir ist bekannt, dass alle Ergebnisse der neuropsychologischen Untersuchung und des psychiatrischen Fragebogens vertraulich behandelt werden (entsprechend den gesetzlichen Datenschutzbestimmungen) und nur den an der Studie beteiligten Mitarbeitern bekannt sind.**

**Ich willige hiermit in die Teilnahme an der Untersuchung ein. Ich weiß, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne mit persönlichen Nachteilen rechnen zu müssen widerrufen kann. Außerdem ist mir bekannt und ich bin damit einverstanden, dass meine Untersuchungsdaten in pseudonymisierter Form mit Computern weiterverarbeitet und für wissenschaftliche Veröffentlichungen verwendet werden sollen. Auch diese Einwilligung kann ich jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen. Zudem bin ich darüber informiert, dass ich jederzeit ohne Angabe von Gründen verlangen kann, dass sämtliche Testergebnisse und personenbezogenen Daten gelöscht werden.**

.....  
Unterschrift der/des  
Teilnehmerin/Teilnehmers

.....  
Datum

.....  
Unterschrift des Arztes

Anhang I: Einverständniserklärung für die ApoE-Genotypisierung

## **Einverständniserklärung zur genetischen Analyse und Aufbewahrung von Untersuchungsmaterial**

Liebe Teilnehmerin, lieber Teilnehmer,

..... (Name)

..... (Geburtsdatum)

dieses Dokument beinhaltet eine Einverständniserklärung, in der Sie bestätigen, dass Sie freiwillig an der genetischen Untersuchung teilnehmen und ausführliche Informationen über diese Untersuchung erhalten haben.

**Ich bestätige mit meiner Unterschrift, dass ich den Aufklärungsbogen „Informationen zur medizinisch-genetischen Laboruntersuchung und unserer Einverständniserklärung“ gelesen habe und dass mir alle meine diesbezüglichen Fragen in einem Gespräch beantwortet wurden. Mir ist bekannt, dass alle Angaben, die ich auf der Einverständniserklärung gemacht habe, sowie alle Ergebnisse der Untersuchung vertraulich behandelt werden (entsprechend den gesetzlichen Datenschutzbestimmungen) und nur den an der Studie beteiligten Mitarbeitern bekannt sind.**

**Ich willige hiermit in die Teilnahme an der Untersuchung ein. Ich weiß, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne mit persönlichen Nachteilen rechnen zu müssen widerrufen kann. Weiterhin erkläre ich mich damit einverstanden, dass ich über das Ergebnis der genetischen Untersuchung nur auf meinen ausdrücklichen Wunsch hin im Rahmen einer ausführlichen ärztlichen Beratung informiert werde. Außerdem ist mir bekannt und ich bin damit einverstanden, dass meine Untersuchungsdaten in pseudonymisierter Form mit Computern weiterverarbeitet und für wissenschaftliche Veröffentlichungen verwendet werden sollen. Auch diese Einwilligung kann ich jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen.**

**Zudem bin ich darüber informiert, dass ich jederzeit ohne Angabe von Gründen verlangen kann, dass mein Probenmaterial vernichtet und sämtliche personenbezogene Daten gelöscht werden.**

.....  
Unterschrift der/des  
Teilnehmerin/Teilnehmers

.....  
Datum

.....  
Unterschrift des Arztes

## Anhang J: Aufklärungsbogen für die fMRT-Untersuchung

## Informationen zur bevorstehenden Kernspintomographie-Untersuchung

Liebe Teilnehmerin, lieber Teilnehmer,

..... (Name)

..... (Geburtsdatum)

wir bitten Sie, den folgenden Text über die **(funktionelle) Kernspintomographie (Magnetresonanztomographie)** aufmerksam durchzulesen und uns in Ihrem eigenen Interesse unbedingt mitzuteilen, wenn bei Ihnen Einschränkungen oder Gegenanzeigen für die Kernspintomographie vorliegen könnten.

Fragen zu möglichen **Kontraindikationen** (zutreffendes bitte ankreuzen):

Sind Sie Träger eines Herzschrittmachers oder elektronischer Geräte?	Ja	Nein
Wurden Sie am Herz operiert?	Ja	Nein
Wurden Sie am Kopf operiert?	Ja	Nein
Haben Sie Metallteile im / am Körper (z.B. Spirale, Gefäßclips, Granat-Splitter, Cochlea-Implantate, jegliche Art von Piercing)?	Ja	Nein
<b>Für Probandinnen:</b> Könnten Sie schwanger sein?	Ja	Nein

Körpergewicht: ..... kg

Größe: ..... cm

Mögliche **Risiken** der Methode:

- Bei Messungen mit der Magnetresonanztomographie wird ein starkes Magnetfeld, also eine hochfrequente elektromagnetische Strahlung, verwendet, wie sie z.B. bei Radiosendern und Funktelefonen auftritt. Dies kann eine geringfügige Erwärmung des

untersuchten Gewebes auslösen. Allerdings wird keine ionisierende Strahlung eingesetzt, wie sie z.B. bei Computertomographie- oder Röntgenuntersuchungen benutzt wird.

- Durch das Schalten der Magnetfeldgradienten während der MR-Untersuchung kann es zu Lärmentwicklungen (bis zu 90 dB) kommen. Bei Einhaltung von geeigneten Vorsichtsmaßnahmen (z.B. Tragen von schalldämmenden Kopfhörern und Ohropax) können Schädigungen des Hörsystems jedoch weitestgehend ausgeschlossen werden.
- Der Kernspintomograph übt aufgrund seines Magnetfeldes auf ferromagnetische Gegenstände (z.B. eisen- oder nickelhaltige Gegenstände wie Münzen, Haarspangen, Schraubenzieher, Uhren) im Umkreis von ca. fünf Metern eine starke Anziehungskraft aus. Dadurch werden diese Gegenstände mit hoher Geschwindigkeit in den Magneten gezogen und können bei Versuchspersonen erhebliche Verletzungen verursachen. Außerdem kann das starke Magnetfeld im Tomographen dazu führen, dass die Funktionsweise von Kreditkarten u.ä. beeinträchtigt wird.

#### **Ablauf und Zweck** der Untersuchung:

Die bevorstehende fMRI-Untersuchung dient der Lokalisation von Gehirnregionen, die für bestimmte mentale Leistungen (z.B. Gedächtnis) zuständig sind.

Während dieser Untersuchung liegen Sie auf einer Liege im Kernspintomographen, wobei sich Ihr Kopf in einer Spule befindet, über die die Messungen erfolgen. Da die Untersuchung insgesamt ca. 40 Minuten dauert, sollten Sie versuchen, sich vor Beginn der Messungen bequem und entspannt hinzulegen. Für die Qualität der Messergebnisse ist es sehr wichtig, dass sie während der Untersuchung ruhig liegen und sich möglichst wenig bewegen. Um dies sicherzustellen, wird Ihr Kopf in der oben erwähnten Spule bequem mit Schaumgummi fixiert. An der Kopfspule befindet sich ein kleiner Spiegel, der so montiert ist, dass darauf die Bilder zu sehen sind, die im Experiment verwendet werden. Diese Bilder werden mit einem Projektor auf einen Bildschirm projiziert, der sich am vorderen Ausgang des MR-Scanners befindet.

Im bevorstehenden Experiment sollten Sie sich bemühen, immer in die Mitte des Bildschirms zu schauen und den zentralen Fixationspunkt, der dort zu sehen ist, zu fixieren.

In Ihre linke Hand wird vor der Untersuchung ein „Notfall-Ball“ gelegt, den Sie jederzeit während der fMRI-Messung drücken können, wenn etwas nicht in Ordnung ist. Das Drücken des „Notfall“-Balls führt dazu, dass die fMRI-Messung von uns sofort unterbrochen werden

kann. Zudem ist während der gesamten Untersuchung eine Gegensprechanlage eingeschaltet, über die sie mit der Untersuchungsleiterin reden können.

Das fMRI-Experiment dauert ca. 30 Minuten. Am Ende des Experiments werden anatomische Aufnahmen von Ihrem Gehirn gemacht, die nochmals ungefähr zehn Minuten dauern. Während dieser Zeit können Sie sich entspannen und Ihre Augen schließen.

**Falls Sie noch Fragen zur bevorstehenden Untersuchung haben, stellen Sie diese bitte jetzt!**

Anhang K: Einverständniserklärung für die fMRT-Untersuchung

## **Einverständniserklärung für die Kernspintomographie- Untersuchung**

Liebe Teilnehmerin, lieber Teilnehmer,

..... (Name)

..... (Geburtsdatum)

dieses Dokument beinhaltet eine Einverständniserklärung, in der Sie bestätigen, dass Sie freiwillig an der bevorstehenden Untersuchung teilnehmen und über den Ablauf und mögliche Risiken der Untersuchung informiert wurden.

**Ich bestätige hiermit, dass ich über die (funktionelle) Kernspintomographie und ihre möglichen Gegenanzeigen informiert wurde. Sofern ich Fragen zum Ablauf und potentiellen Risiken der Untersuchung hatte, wurden diese in einem Gespräch beantwortet. Ich willige hiermit in die Teilnahme an der Untersuchung ein. Ich weiß, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne mit persönlichen Nachteilen rechnen zu müssen widerrufen kann.**

**Ich bin darüber informiert, dass die Ergebnisse der Untersuchung vertraulich behandelt werden (entsprechend den gesetzlichen Datenschutzbestimmungen) und nur den an der Studie beteiligten Mitarbeitern bekannt sind.**

**Weiterhin ist mir bekannt und ich bin damit einverstanden, dass meine Untersuchungsdaten in pseudonymisierter Form mit Computern weiterverarbeitet und für wissenschaftliche Veröffentlichungen verwendet werden sollen. Auch diese Einwilligung kann ich jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen.**

.....  
Unterschrift der/des  
Teilnehmerin/Teilnehmers

.....  
Datum

.....  
Unterschrift des Arztes

**Anhang L: Liste der berühmten Personen****International bekannt:**

- Audrey Hepburn
- Bill Clinton
- Camilla Parker-Bowles
- Charlie Chaplin
- Elton John
- Elvis Presley
- Johannes Paul II.
- John F. Kennedy
- Julia Roberts
- Margaret Thatcher
- Mutter Theresa
- Paul McCartney
- Prinz Charles
- Ruhollah Khomeini
- Tom Cruise
- Albert Einstein
- Condoleeza Rice
- Fidel Castro
- George Bush
- Hillary Clinton
- Jacqueline Kennedy
- Lady Diana
- Luciano Pavarotti
- Mahatma Ghandi
- Marilyn Monroe
- Michail Gorbatschow
- Saddam Hussein
- Tom Hanks
- Tony Blair
- Yassir Arafat

**National bekannt:**

- Angela Merkel
- Berti Vogts
- Boris Becker
- Edmund Stoiber
- Frank Elstner
- Günter Grass
- Helmut Kohl
- Ottfried Fischer
- Patrick Lindner
- Reinhold Messner
- Romy Schneider
- Sabine Christiansen
- Steffi Graf
- Thomas Gottschalk
- Uschi Glas
- Alice Schwarzer
- Claudia Schiffer
- Franz Beckenbauer
- Gerhard Schröder
- Günter Jauch
- Hannelore Kohl
- Harald Schmidt
- Joschka Fischer
- Karl Moik
- Konrad Adenauer
- Michael Schuhmacher
- Rosi Mittermeier
- Theo Waigel
- Ulla Schmidt
- Ulrich Wickert

## Anhang M:

**Tabelle 1:** Überblick über Mittelwerte und Standardabweichungen (in Klammern) der fünf experimentellen Gruppen in den neuropsychologischen Testverfahren.

Testverfahren (Rohwerte)	Probandengruppen				
	co_jung	co_alt_E3	co_alt_E4	aMCI_E3	aMCI_E4
<b>Visuoperzeption</b>					
<b>BFRT</b>	24.00 (1.47)	22.87 (1.51)	22.47 (2.24)	21.14 (1.92)	23.25 (3.07)
<b>Verbale und nonverbale Gedächtnisaufgaben</b>					
<b>TRMT</b>	26.69 (2.36)	25.87 (2.29)	27.29 (2.49)	22.50 (3.50)	24.44 (5.30)
<b>RMT for Faces</b>	43.92 (3.52)	44.73 (3.28)	43.94 (2.56)	40.00 (3.21)	41.75 (6.26)
<b>GNL_Lernen_D1</b>	6.23 (1.69)	5.40 (1.76)	4.53 (1.12)	2.57 (1.87)	4.19 (2.23)
<b>GNL_Lernen_D2</b>	7.31 (1.18)	7.47 (0.92)	7.24 (1.52)	4.64 (2.27)	5.25 (2.59)
<b>GNL_Lernen_D3</b>	7.92 (0.28)	7.87 (0.52)	7.76 (0.97)	6.14 (1.79)	6.13 (2.25)
<b>GNL_Lernen_D4</b>	7.85 (0.55)	7.93 (0.26)	7.88 (0.49)	6.43 (1.50)	6.38 (2.39)
<b>GNL_freie_ Reproduktion</b>	7.38 (0.77)	7.00 (1.25)	6.94 (1.30)	5.93 (1.59)	5.94 (2.21)
<b>GNL_„cued“_ Reproduktion</b>	7.54 (0.66)	7.20 (1.15)	7.18 (0.95)	6.21 (1.31)	5.75 (2.70)
<b>GNL_Rekognition</b>	8.00 (0.00)	8.00 (0.00)	7.94 (0.24)	7.36 (0.74)	6.94 (2.17)
<b>Aufmerksamkeitsleistungen und Arbeitsgedächtnis</b>					
<b>TAP Alertness ohne Warnton (s)</b>	0.243 (0.024)	0.254 (0.033)	0.263 (0.031)	0.322 (0.190)	0.279 (0.061)
<b>TAP Alertness mit Warnton (s)</b>	0.240 (0.028)	0.256 (0.040)	0.259 (0.035)	0.305 (0.165)	0.288 (0.62)
<b>TAP Arbeits- gedächtnis Zeit (s)</b>	0.446 (0.097)	0.480 (0.144)	0.457 (0.090)	0.540 (0.198)	0.493 (0.107)
<b>TAP Arbeits- gedächtnis Fehler</b>	1.85 (1.14)	1.73 (1.03)	1.65 (1.11)	1.57 (2.65)	1.81 (1.47)
<b>TAP Arbeits- gedächtnis Auslasser</b>	0.00 (0.00)	0.07 (0.26)	0.18 (0.53)	0.36 (0.93)	0.06 (0.25)
<b>TAP Flexibilität „eckig“ Zeit (s)</b>	0.484 (0.054)	0.602 (0.073)	0.596 (0.096)	0.808 (0.279)	0.614 (0.104)
<b>TAP Flexibilität „eckig“ Fehler</b>	0.92 (0.86)	0.67 (0.90)	0.76 (0.97)	1.29 (1.20)	0.56 (0.73)
<b>TAP Flexibilität „rund“ Zeit (s)</b>	0.457 (0.049)	0.574 (0.075)	0.583 (0.096)	0.773 (0.281)	0.620 (0.178)

Fortsetzung siehe nächste Seite

## Anhang M:

## Fortsetzung Tabelle 1

Testverfahren (Rohwerte)	Probandengruppen				
	co_jung	co_alt_E3	co_alt_E4	aMCI_E3	aMCI_E4
<b>TAP Flexibilität „rund“ Fehler</b>	1.00 (1.08)	0.20 (0.56)	0.41 (0.62)	0.79 (0.70)	0.94 (1.95)
<b>TAP Flexibilität „Wechsel“ Zeit (s)</b>	0.535 (0.100)	0.750 (0.117)	0.750 (0.146)	1.247 (0.438)	0.812 (0.186)
<b>TAP Flexibilität „Wechsel“ Fehler</b>	3.08 (1.44)	1.47 (0.92)	1.76 (1.15)	4.36 (4.60)	2.81 (3.25)

Anmerkungen: Die Ergebnisse der TAP-Subtests „Alertness“, „Arbeitsgedächtnis Zeit“ sowie „Flexibilität Zeit“ sind in Sekunden angegeben. Alle anderen Werte stellen Summenwerte dar. Abkürzungen: co\_jung = junge, gesunde Probanden; co\_alt\_E3 = ältere, gesunde Probanden mit Genotyp ApoE epsilon3; co\_alt\_E4 = ältere, gesunde Probanden mit Genotyp ApoE epsilon4; aMCI\_E3 = aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon3; aMCI\_E4 = aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon4; BFRT = *Benton Facial Recognition Test* (Benton et al., 1978); TRMT = *Topographical Recognition Memory Test* (Warrington, 1996); RMT for Faces = *Recognition Memory Test for Faces* (Warrington, 1984); GNL = *Gesichter-Namen-Lerntest GNL* (Schuri & Benz, 2000); TAP = *Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung TAP* (Zimmermann & Fimm, 2002)

## Anhang M:

**Tabelle 2:** Überblick über die Mittelwerte und Standardabweichungen (in Klammern) der Prozentsätze der korrekt ausgeführten Trials („Korrekte“), der fehlerhaft ausgeführten Trials („Fehler“), der Trials ohne Reaktion („Auslasser“) sowie der Antwortlatenzen („Zeit“) der fünf experimentellen Gruppen bei den Versuchsbedingungen „Gesichtererkennung“, „Geschlechtsklassifikation“ und „Kontrollbedingung“ während der fMRT-Messung.

Parameter	Probandengruppen				
	co_jung	co_alt_E3	co_alt_E4	aMCI_E3	aMCI_E4
<b>GE_berühmt_Korrekte (%)</b>	90.22 (9.47)	89.33 (9.69)	92.35 (5.24)	78.46 (23.44)	88.67 (12.59)
<b>GE_berühmt_Zeit (s)</b>	0.696 (0.205)	0.811 (0.269)	0.795 (0.187)	1.024 (0.349)	0.992 (0.380)
<b>GE_nichtberühmt_Korrekte (%)</b>	95.61 (5.69)	90.67 (6.92)	90.39 (18.59)	60.77 (34.30)	90.89 (11.85)
<b>GE_nichtberühmt_Zeit (s)</b>	0.737 (0.284)	0.884 (0.325)	0.781 (0.240)	1.082 (0.339)	0.970 (0.301)
<b>GE_Korrekte (%)</b>	92.92 (5.74)	90.00 (6.81)	91.37 (8.56)	64.64 (29.75)	84.16 (24.96)
<b>GE_Fehler (%)</b>	6.95 (4.67)	7.01 (5.80)	7.85 (6.83)	23.05 (14.27)	12.17 (9.61)
<b>GE_Auslasser (%)</b>	0.13 (0.46)	2.99 (5.21)	0.78 (1.44)	12.31 (24.18)	3.67 (7.83)
<b>GE_Zeit (s)</b>	0.723 (0.241)	0.848 (0.288)	0.777 (0.181)	1.039 (0.290)	0.980 (0.336)
<b>GK_Korrekte (%)</b>	98.32 (1.52)	97.56 (4.36)	99.21 (1.33)	83.84 (26.98)	96.78 (7.65)
<b>GK_Fehler (%)</b>	1.42 (1.38)	1.22 (2.19)	0.60 (0.95)	4.88 (7.86)	1.00 (0.23)
<b>GK_Auslasser (%)</b>	0.26 (0.62)	1.22 (2.13)	0.19 (0.81)	11.28 (23.60)	2.22 (6.80)
<b>GK_Zeit (s)</b>	0.701 (0.206)	0.804 (0.253)	0.775 (0.166)	0.941 (0.310)	0.874 (0.242)
<b>KB_Korrekte (%)</b>	98.46 (1.72)	94.67 (6.76)	98.82 (2.34)	81.03 (30.80)	95.67 (5.56)
<b>KB_Fehler (%)</b>	0.26 (0.19)	0.89 (0.47)	0.00 (0.00)	4.87 (1.45)	0.89 (1.20)
<b>KB_Auslasser (%)</b>	1.28 (1.69)	4.44 (6.38)	1.18 (2.34)	14.10 (25.83)	3.44 (5.13)
<b>KB_Zeit (s)</b>	0.624 (0.169)	0.714 (0.235)	0.677 (0.156)	0.864 (0.273)	0.786 (0.285)

Anmerkungen: Bei der Bedingung „Gesichtererkennung“ wurde zusätzlich differenziert zwischen Trials, in denen berühmte („berühmt“) versus nicht berühmte („nichtberühmt“) Personen gezeigt wurden. Abkürzungen: co\_jung = junge, gesunde Probanden; co\_alt\_E3 = ältere, gesunde Probanden mit Genotyp ApoE epsilon3; co\_alt\_E4 = ältere, gesunde Probanden mit Genotyp ApoE epsilon4; aMCI\_E3 = aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon3; aMCI\_E4 = aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon4; GE = „Gesichtererkennung“; GK = „Geschlechtsklassifikation“; KB = „Kontrollbedingung“

## Anhang M:

**Tabelle 3:** Überblick über Mittelwerte und Standardabweichungen (in Klammern) der Prozentsätze der Trials, bei denen der Abruf der korrekten Namen der gezeigten berühmten Personen möglich war. Dieser wurde im Rahmen eines Verhaltensexperiments unmittelbar im Anschluss an die fMRT-Untersuchung bei allen fünf experimentellen Gruppen durchgeführt.

Parameter	Probandengruppen				
	co_jung	co_alt_E3	co_alt_E4	aMCI_E3	aMCI_E4
<b>GE_berühmt_Namen (%)</b>	0.7154 (0.1522)	0.7956 (0.0940)	0.7549 (0.1309)	0.5897 (0.1817)	0.6727 (0.1515)

Anmerkung: Abkürzungen: co\_jung = junge, gesunde Probanden; co\_alt\_E3 = ältere, gesunde Probanden mit Genotyp ApoE epsilon3; co\_alt\_E4 = ältere, gesunde Probanden mit Genotyp ApoE epsilon4; aMCI\_E3 = aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon3; aMCI\_E4 = aMCI-Patienten mit Genotyp ApoE epsilon4; GE = „Gesichtererkennung“

Anhang N: „glass-brain“-Darstellung der beim Kontrast „GE\_berühmt“ > „KB\_Stimuli“ signifikant aktivierten Voxel innerhalb der Gruppen der jungen, gesunden Probanden („co\_jung“), der älteren, gesunden Probanden („co\_alt“) sowie der aMCI-Patienten („aMCI“)

