

Aus der Abteilung Psychiatrie und Psychotherapie  
(Prof. Dr. med. P. Falkai)  
im Zentrum Psychosoziale Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

---

**Intrakranielle Volumenänderungen im Magnetresonanztomogramm (MRT)  
und neuropsychologische Veränderungen  
bei Patienten mit Mild Cognitive Impairment (MCI)**

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät  
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Jan Dörnte

aus

Northeim

Göttingen 2007

Dekan: Prof. Dr. med. C. Frömmel

I. Berichterstatterin: Prof. Dr. rer. nat. E. Irle

II. Berichterstatter/in:

III. Berichterstatter/in:

Tag der mündlichen Prüfung:

---

## Inhaltsverzeichnis

• Inhaltsverzeichnis.....	I
• Verzeichnis der Tabellen.....	II
• Verzeichnis der Abkürzungen.....	IV
1 Theoretischer Hintergrund.....	1
1.1 Bedeutung der Demenz in der modernen Gesellschaft / Epidemiologische Daten.....	1
1.2 Definition von Demenz.....	2
1.3 Histopathologische Marker bei Alzheimer-Demenz.....	3
1.4 Intrakranielle Volumenänderungen bei einer Alzheimer-Demenz.....	4
1.5 Neuropsychologie und Demenz.....	5
1.6 Verschiedene Definitionen der Mild Cognitive Impairment.....	5
1.7 Konversionsraten von Mild Cognitive Impaired zu einer Demenz.....	8
1.8 Neuroanatomische Veränderungen bei Probanden mit Mild Cognitive Impairment.....	9
1.9 Fragestellungen und Hypothesen.....	10
2 Material und Methoden.....	12
2.1 Patienten und Probanden.....	12
2.1.1 Patienten mit der Diagnose Mild Cognitive Impairment.....	12
2.1.2 Kontrollprobanden.....	13
2.1.3 Vergleich der Patienten mit den Kontrollprobanden: Soziodemografische und klinische Variablen.....	13
2.2 Untersuchungsverfahren.....	14
2.2.1 Erfassen der Volumetriedaten / Kernspintomographische Untersuchung.....	14
2.2.2 Manuell bestimmte Markierungsebenen für die jeweiligen Strukturen.....	15
2.2.3 Durchgeführte neuropsychologische Tests.....	17
2.3 Statistische Analyse.....	18
2.3.1 Inferenzstatistische Überprüfung paarig angelegter sowie nicht paariger Strukturen.....	19
2.3.2 Überprüfung möglicher konfundierender Einflussfaktoren.....	19
2.3.3 Vergleich der Gruppen hinsichtlich ihrer neuropsychologischen Testleistungen sowie Korrelation mit den neuroanatomischen Daten.....	20

---

3 Ergebnisse.....	21
3.1 Vergleich der Mild-Cognitive-Impaired-Gruppe mit der Kontrollgruppe hinsichtlich ihrer neuroanatomischen Volumina .....	21
3.1.1 Neuroanatomische Volumina nach Geschlechtern getrennt.....	24
3.1.2 Überprüfung möglicher konfundierender Einflussfaktoren.....	25
3.1.3 Neuroanatomische Volumina mit Berücksichtigung des intrakraniellen Volumens als Kovariate.....	26
3.1.4 Neuroanatomische Volumina mit Berücksichtigung des Gesamtgehirnvolumens als Kovariate.....	28
3.2 Vergleich der Gruppen hinsichtlich ihrer neuropsychologischen Testergebnisse.....	30
3.3 Neuropsychologische Daten nach Geschlechtern getrennt.....	31
3.4 Korrelative Analyse der neuropsychologischen und neuroanatomischen Daten.....	32
4 Diskussion.....	35
4.1 Neuroanatomische Volumendifferenzen zwischen den beiden Geschlechtern.....	35
4.2 Neuroanatomische Volumendifferenzen zwischen den beiden Gruppen.....	35
4.3 Neuropsychologische Testleistung.....	42
4.4 Korrelative Analyse der gemessenen Volumina mit den neuropsychologischen Daten.....	43
4.5 Abschließende Bemerkungen und Ausblick.....	46
5 Zusammenfassung.....	49
6 Anhang (Tab. 22 - 27).....	50
7 Literaturverzeichnis.....	53

---

## Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1: Prävalenz der Demenz in verschiedenen Altersgruppen.....	1
Tabelle 2: Soziodemographische und klinische Variablen.....	14
Tabelle 3: Vergleich der neuroanatomischen Volumina; Mittelwerte, Standardabweichungen und Effekte.....	21
Tabelle 4: Temporallappenvolumen; dreifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung....	22
Tabelle 5: Hippokampusvolumen; dreifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung.....	23
Tabelle 6: Gruppenunterschiede nach Geschlechtern getrennt.....	25
Tabelle 7: Gruppen- und Geschlechtsunterschiede unter Berücksichtigung des intrakraniellen Volumens als Kovariate.....	26
Tabelle 8: Um den Einfluss des intrakraniellen Volumens bereinigte Mittelwerte der beiden Gruppen.....	26
Tabelle 9: Gruppenunterschiede nach Geschlechtern getrennt; Kovariate: intrakranielles Volumen.....	27
Tabelle 10: Um den Einfluss des intrakraniellen Volumens bereinigte Mittelwerte der beiden Gruppen; nur Männer.....	27
Tabelle 11: Um den Einfluss des intrakraniellen Volumens bereinigte Mittelwerte der beiden Gruppen; nur Frauen.....	28
Tabelle 12: Gruppen- und Geschlechtsunterschiede unter Berücksichtigung des Gesamtgehirnvolumens als Kovariate.....	29
Tabelle 13: Um den Einfluss des Gesamtgehirnvolumens bereinigte Mittelwerte der beiden Gruppen.....	29
Tabelle 14: Gruppenunterschiede nach Geschlechtern getrennt; Kovariate: Gesamtgehirnvolumen.....	30
Tabelle 15: Um den Einfluss des Gesamtgehirnvolumens bereinigte Mittelwerte der beiden Gruppen; nur Frauen.....	30
Tabelle 16: Vergleich der neuropsychologischen Testleistungen; Mittelwerte, Standardabweichungen und Effekte.....	31
Tabelle 17: Gruppenunterschiede in den neuropsychologischen Testleistungen nach Geschlechtern getrennt.....	32
Tabelle 18: Korrelation der neuropsychologischen Tests mit den neuroanatomischen Volumina, Kontrollgruppe, nur Frauen (n=18).....	33

---

Tabelle 19: Korrelation der neuropsychologischen Tests mit den neuroanatomischen Volumina, MCI, nur Frauen (n=12).....	34
Tabelle 20: Korrelation der neuropsychologischen Tests mit den neuroanatomischen Volumina, Kontrollgruppe, nur Männer (n=17).....	34
Tabelle 21: Korrelation der neuropsychologischen Tests mit den neuroanatomischen Volumina, MCI, nur Männer (n=23).....	34
Tabelle 22: Vergleich der neuroanatomischen Volumina, Gruppen- und Geschlechtsunterschiede.....	50
Tabelle 23: Vergleich der neuropsychologischen Testleistungen.....	50
Tabelle 24: Korrelation der neuropsychologischen Tests mit den neuroanatomischen Volumina, Kontrollgruppe, nur Frauen (n=18).....	51
Tabelle 25: Korrelation der neuropsychologischen Tests mit den neuroanatomischen Volumina, MCI, nur Frauen (n=12).....	51
Tabelle 26: Korrelation der neuropsychologischen Tests mit den neuroanatomischen Volumina, Kontrollgruppe, nur Männer (n=17).....	52
Tabelle 27: Korrelation der neuropsychologischen Tests mit den neuroanatomischen Volumina, MCI, nur Männer (n=23).....	52

---

## Verzeichnis der Abkürzungen

- AACD: Ageing Associated Cognitive Decline / Alterungsassoziierte kognitive Verschlechterung
- AAMI: Age Associated Memory Impairment / Altersassoziierte Gedächtnisstörung
- AD: Demenz vom Alzheimer-Typ
- DSM-IV: Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen – vierte Revision (Saß 1996)
- HAWIE-R: Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene / Revidierte Fassung (Tewes 1991)
- Hipp.: Hippokampus
- HIV: Human Immunodeficiency Virus
- ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems- 10th Revision / Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme -10. Revision (WHO 1992)
- IQ: Intelligenzquotient
- LEILA75+: Leipzig Longitudinal Study of the Aged / Leipziger Longitudinalstudie über Senioren
- MCI: (Mild Cognitive Impairment) Leichte kognitive Einschränkung / (Mild Cognitive Impaired) leicht kognitiv eingeschränkt
- MMSE: Mini Mental State Examination (Folstein et al. 1975) / kurze Untersuchung zum mentalen Status
- mod.: modifiziert
- MRI: Magnetic Resonance Imaging / Magnetresonanztomographie
- MRT: Magnetresonanztomogramm
- NFT: Neurofibrillary Tangles / Alzheimer-Fibrillen
- Temp.: Temporallappen
- Vol.: Volumen
- WHO: World Health Organisation
- WMS-R, LM I & II: Wechsler Memory Scale Revised / Wechsler-Gedächtnis-Skala (revidierte Fassung), Logical Memory I & II / Logisches Gedächtnis I & II
- WMS-R, VR I & II: Wechsler Memory Scale Revised / Wechsler-Gedächtnis-Skala (revidierte Fassung), Visual Reproduction I & II / Visuelle Wiedergabe I & II

# 1 Theoretischer Hintergrund

## 1.1 Bedeutung der Demenz in der modernen Gesellschaft / Epidemiologische Daten

Der Begriff „Demenz“ stammt aus dem Lateinischen und bedeutet „Wahnsinn“. Eine Demenzerkrankung ist für alle Beteiligten eine folgenschwere Diagnose. Für den Erkrankten bedeutet es den Verlust der Selbstständigkeit und zunehmende Hilflosigkeit ohne Aussicht auf Genesung. 80% der Demenzkranken werden von ihren Familien gepflegt. Für die betroffenen Angehörigen bedeutet dies eine Umstrukturierung von Verantwortung und Aufgabenverteilung, zunehmende Distanzierung gegenüber einem nahen Angehörigen und zeit- und kostenintensive Pflege und Betreuung des Erkrankten. Für die Gesellschaft entstehen Kosten, die auf gesunde Personen umgeschlagen werden müssen.

Die Demenz ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters. Eine Studie von Kern und Kupsch nennt die Prävalenz dieser Erkrankung zwischen 1 % für die Altersklasse der 60-65 Jährigen und 21,6 % für die über 85 Jährigen (Kern und Kupsch 2000).

**Tabelle 1: Prävalenz der Demenz in verschiedenen Altersgruppen**

Jahre	60-65	66-70	71-75	76-80	81-85	>85
Demenz (%)	1,0	1,4	4,1	4,7	13,0	21,6

Quelle: Kern und Kupsch (2000)

Um die Bedeutung dieser Erkrankung für unsere Gesellschaft zu sehen, muss man auch die demographische Entwicklung der Bevölkerung berücksichtigen. Nach Angaben des statistischen Bundesamtes leben momentan in Deutschland über 82 Millionen Menschen. Davon sind 19,8 Millionen älter als 60 Jahre. Das entspricht ca. 24% der Bevölkerung. In der 10. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des statistischen Bundesamtes vom Juni 2003 (Statistisches Bundesamt Deutschland 2003) wird davon ausgegangen, dass die Gesamtbevölkerungszahl in Deutschland bis zum Jahr 2050 leicht absinken wird. Bei einem voraussichtlichen weiteren Anstieg der Lebenserwartung und einem jährlichen Zuwanderungssaldo von ca. 200.000 Personen wird die geschätzte Gesamtbevölkerungszahl Deutschlands im Jahre 2050 bei ca. 75 Millionen Menschen liegen. Diesem leichten Abfall der Bevölkerungszahl steht jedoch eine deutliche Überalterung der Gesellschaft gegenüber. Im Jahre 2050 werden von 75 Millionen Einwohnern 27,6 Millionen älter als 60 Jahre sein. Das entspricht ca. 37% der Bevölkerung. Der Anteil der über 80 Jährigen, bei denen die Prävalenz der Erkrankung am ausgeprägtesten ist, wird voraussichtlich von heute 3,9% auf 12,1% im

Jahre 2050 steigen (Kern und Kupsch 2000). Aus diesen Gründen richtet sich das Augenmerk der wissenschaftlichen Forschung immer mehr auf Ursachen und Therapien von Demenzerkrankungen.

### ***1.2 Definition von Demenz***

Die Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme der Weltgesundheitsorganisation, im Folgenden als ICD-10 bezeichnet, beschreibt die Demenz als Folge einer Krankheit des Gehirns, mit gewöhnlich chronischem und fortschreitenden Verlauf und unter Beeinträchtigung vieler höherer kortikaler Funktionen bei erhaltenem Bewusstsein (WHO 1992). Die beeinträchtigten Funktionen betreffen Gedächtnis, Denken, Orientierung, Auffassung, Rechnen, Lernfähigkeit, Sprache und Urteilsvermögen, begleitet von einer Verschlechterung der emotionalen Kontrolle, des Sozialverhaltens oder der Motivation.

Es wird zwischen primären und sekundären Demenzerkrankungen unterschieden. Die sekundären Demenzen machen ca. 10% der Erkrankungen aus. Bei ihnen ist die Demenz Folge einer primär nicht das Gehirn betreffenden Erkrankung. Dies können zum Beispiel Infektionen, Stoffwechselstörungen, Vitaminmangelzustände, oder aber auch Medikamenten- bzw. Alkoholmissbrauch sein. Die restlichen 90% der Demenzerkrankungen sind die primären Demenzen, bei denen die Erkrankung direkt das Gehirn betrifft.

Des Weiteren werden die Demenzerkrankungen unterteilt in Demenz bei Alzheimer-Krankheit, vaskuläre Demenz sowie in Demenz bei anderenorts klassifizierten Krankheiten.

Bezüglich der Demenz vom Alzheimer-Typ fordert die Klassifikation nach ICD 10, dass zusätzlich zu den oben genannten allgemeinen Demenzkriterien noch folgende Bedingungen erfüllt sein müssen:

- schleichender Beginn der Symptomatik mit langsamer Verschlechterung
- unklare Ätiologie
- charakteristische neuropathologische und neurochemische Merkmale.

Die Diagnose einer Alzheimer-Erkrankung ist noch immer eine Ausschlussdiagnose. Sie kann gestellt werden, wenn sich keine andere Ursache finden lässt.

Bei der Gruppe der vaskulären Demenzen liegt als Ursache eine vaskuläre Schädigung vor, welche zu einer Sauerstoffminderversorgung des Gehirns und dadurch zu einem Absterben von Neuronen führt. Die schädigende Wirkung mehrerer meist kleiner Hirninfarkte kumuliert und es kommt zu einer Demenz. Risikofaktoren hierfür sind: Adipositas, Nikotinabusus, Hypertonus, Diabetes mellitus, Herzerkrankungen. Charakteristisch für eine Multi-Infarkt-

Demenz ist das plötzliche Auftreten der Symptomatik, Taubheitsgefühle oder Lähmungserscheinungen.

Die Demenzen anderer Ursache sind in der ICD-10 (WHO 1992) in einem dritten Punkt zusammengefasst. Er beinhaltet die Demenz aufgrund einer Erkrankung an der Creutzfeldt-Jacob-Krankheit, an Parkinson, HIV, aufgrund Chorea Huntington und aufgrund anderer Ursachen.

Eine andere Klassifikation der Demenzen beschreibt das Diagnostische und Statistische Manual Psychischer Störungen, im folgenden als DSM-IV bezeichnet (Saß 1996).

Als Ursachen einer Demenz werden unterschieden: Demenz aufgrund einer Alzheimer-Erkrankung, vaskuläre Demenz, Demenz aufgrund eines medizinischen Krankheitsfaktors (wie z.B. M. Parkinson, HIV, Schädel-Hirn-Trauma oder ähnliches), persistierende substanzinduzierte Demenz, Demenz aufgrund multipler Ursachen sowie Demenz ohne näher bezeichnete Ursache.

Für die Diagnose einer Alzheimer-Demenz werden laut DSM-IV multiple kognitive Defizite gefordert. Dies sind Störungen des Kurz- oder Langzeitgedächtnisses sowie eine oder mehrere der folgenden kognitiven Störungen:

- Aphasie, d.h. Sprachstörungen
- Apraxie, d.h. Störungen der Motorik ohne erkennbare muskuläre Ursache
- Agnosie, d.h. Nicht-Erkennen von Objekten bei intakter Sensorik
- Störung der Exekutivfunktionen (Planen, Organisieren, Abstrahieren).

Jede der oben genannten Störungen muss eine deutliche Behinderung im sozialen bzw. beruflichen Miteinander zur Folge haben und eine signifikante Verschlechterung gegenüber einem vorherigen Zustand darstellen. Wie auch bei der ICD-10-Klassifikation wird gefordert, dass die Erkrankung im Beginn eher langsam verläuft und dann konstant schlechter wird. Andere zentralnervöse sowie systemische Erkrankungen, welche zu einer Demenz führen können, müssen ausgeschlossen sein.

### ***1.3 Histopathologische Marker bei Alzheimer-Demenz***

Histopathologische Marker einer Alzheimer-Demenz sind die so genannten senilen Plaques sowie die *Neurofibrillary Tangles* (im folgenden NFTs). Der Nachweis dieser Marker ist jedoch bisher nur auf histopathologischem Wege zu stellen. 1984 gelang es, ein  $\beta$ -Amyloid zu isolieren, welches identisch mit den bei Alzheimer-Demenz gefundenen Plaques ist (Glenner und Wong 1984). Wenig später konnte auch das Protein identifiziert werden, welches das  $\beta$ -Amyloid produziert, sowie dessen genetische Lokalisation auf Chromosom 21 (Kang et al.

1987). Das  $\beta$ -Amyloid lagert sich zu Polymeren zusammen und bildet so die Plaques. Man geht davon aus, dass diese in der Lage sind, Astrozyten und Mikroglia zu aktivieren. Dadurch wird eine lokale Entzündungsreaktion ausgelöst, welche letztendlich zum neuronalen Zelltod führt.

Die NFTs hingegen bestehen aus helixartig angeordneten zytoplasmatischen Filamenten, welche wiederum aus phosphorylierten Formen eines Tubulus-assoziierten Tau-Proteins bestehen. Braak und Braak entwickelten ein sechsstufiges Modell der Alzheimer-Demenz, wonach NFTs zuerst im transentorhinalen und entorhinalen Kortex und nur gelegentlich im Hippokampus auftauchen (Braak H und Braak E 1991). In späteren Stadien zeigen sich NFTs auch immer im Hippokampus und in den Stadien 3 und 4 auch im Neokortex. In den Stadien 5 und 6 zeigen sich die NFTs in allen Regionen des Neokortex. Auch besteht für den Hippokampus eine Korrelation zwischen der Menge an NFTs und dessen Atrophie (Nagy et al. 1996).

Die *Nun Study* zeigte eine Korrelation von  $r=0,59$  zwischen den Braak-Stadien und sechs verschiedenen histopathologischen Stadien der Erkrankung (Riley et al. 2002). Und doch lässt sich nicht jedes Stadium der Erkrankung durch NFTs erklären. Selbst in den höheren Braak-Stadien V und VI gab es noch Probanden, die als „Memory intact“ klassifiziert wurden, also keinerlei Gedächtnisprobleme hatten. In den Stadien III und IV hatte nur die Hälfte der Probanden eine Demenz. Die andere Hälfte teilte sich zu gleichen Teilen auf in Patienten auf welche die Diagnose MCI zu traf, sowie in Probanden ohne jegliche Gedächtnisstörung.

Ob die Plaques bzw. die NFTs ursächlich an der Erkrankung sind, oder ob sie als Begleiterscheinung auftreten, ist noch nicht hinreichend geklärt. Vermutet wird jedoch eine multifaktorielle Ursache der Erkrankung.

#### ***1.4 Intrakranielle Volumenänderungen bei einer Alzheimer-Demenz***

Neben den histopathologischen Ablagerungen bei Alzheimer-Demenz kommt es auch zu einer Atrophie des Gehirns. Das Ausmaß dieser Atrophie in den einzelnen Hirnstrukturen ist mittlerweile gut untersucht. Verschiedene Studien haben bei Patienten mit Alzheimer-Demenz eine deutliche Atrophie des Gesamtgehirns, der Temporallappen und der Hippokampi gezeigt (de Santi et al. 2001, Hsu et al. 2002, Karas et al. 2004, Kaye et al. 1997, Pantel et al. 1998, Wolf et al. 2004). Bezüglich des Kleinhirns gibt es unterschiedliche Studienergebnisse. Pantel et al. konnten 1998 eine signifikante Atrophie des Kleinhirns bei Patienten mit Alzheimer-Demenz ( $n=22$ ) im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe ( $n=13$ ) nachweisen (Pantel et al. 1998). Karas et al. verglichen 2003 die Kleinhirnvolumina von 52 AD-Patienten mit denen

von 52 gesunden Kontrollprobanden und fanden keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Kleinhirnvolumens (Karas et al. 2003).

### ***1.5 Neuropsychologie und Demenz***

Es existieren verschiedene Testverfahren, mit denen eine Demenz diagnostiziert werden kann. Eines davon ist die Mini-Mental-State-Examination (MMSE) (Folstein et al. 1975). Eine größere Studie mit 3513 Probanden zeigte bezüglich der MMSE als Screeningverfahren für Demenz eine Sensitivität von 82% und eine Spezifität von 99% (Tangalos et al. 1996). Auf eine Gruppe mit einer hohen Prävalenz von 20% angewandt, lieferte er einen positiven prädiktiven Wert von 91% und einen negativ prädiktiven Wert von 96%. Bei einer Population mit einem geringeren Risiko (5%) erreichte man nur noch einen positiv prädiktiven Wert von 68% und einen negativ prädiktiven Wert von 99%. Somit eignet sich die MMSE zwar gut zur Diagnose einer fortgeschrittenen Demenz, nicht jedoch zu deren Früherkennung.

Ein Test, um die deklarative/explicite Gedächtnisleistung zu überprüfen, ist der Wechsler Memory Scale revised (Wechsler 1987), bei dem in neun Untertests anhand visueller und verbaler Reize die Gedächtnisleistung quantifiziert werden kann. Dass die Leistungen in den Bereichen des visuellen und verbalen Lernens bei Alzheimer-Patienten stark eingeschränkt sind, konnte in mehreren Studien gezeigt werden (Mizuno et al. 1999, Petersen et al. 1999).

Zur Erfassung der intellektuellen Fähigkeiten dient häufig der Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene - Revidierte Version (im folgenden HAWIE-R) (Tewes 1991), welcher die deutsche Version des Wechsler Adult Intelligence Scale -Revised (WAIS-R) darstellt (Wechsler 1981). Mit ihm werden verschiedene Intelligenzbereiche überprüft, die Summe der Einzeltests ergibt dann den Gesamt-IQ. Die durchgeführten Einzeltests prüften das Allgemeine Wissen (gleichnamiger Test), die Fähigkeit, über Abstraktion und Generalisation verbale Konzepte zu bilden (Test *Gemeinsamkeiten-Finden*), die Fähigkeit, visuelles Material zu verarbeiten und schlussfolgernd zu denken (Test *Bilderergänzen*) sowie die visuokonstruktiven Fähigkeiten, d.h. die Fähigkeit, zusammengesetzte Objekte als Konstrukt ihrer Einzelteile wahrzunehmen (*Mosaiktest*).

### ***1.6 Verschiedene Definitionen der Mild Cognitive Impairment***

Der Begriff *Mild Cognitive Impairment* beschreibt einen Zustand zwischen altersentsprechendem Abfall der intellektuellen Leistungsfähigkeit und Demenz. Anders als bei einer Demenz, bei der es in vielen kognitiven Gebieten zu deutlichen Einschränkungen kommt, findet sich bei der MCI eine Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten meist nur im Bereich der Gedächtnisfunktion. Andere Bereiche, wie z.B. Orientierung, Sprache, o.ä. sind hiervon

nicht betroffen, bzw. sind nicht so gravierend geschädigt, dass sie die Diagnose einer Demenz rechtfertigen würden. Es gibt verschiedene Ansätze, wie man diesen Zustand beschreibt. Und dementsprechend viele verschiedene Bezeichnungen gibt es auch.

Eine der ersten Definitionen für ein altersbedingtes Nachlassen der Gedächtnisleistung stammt von Kral aus dem Jahr 1962 (Kral 1962). Er spricht von *Benign Senescent Forgetfulness / gutartige altersbedingte Vergesslichkeit*. Als Merkmale führt er an: Vergessen von kleineren Details, überwiegend Vergessen von länger zurückliegenden Ereignissen, sowie Kenntnis der eigenen Gedächtnisdefizite. Im Unterschied zu anderen Definitionen beschreibt er ein physiologisches, nicht krankheitsbedingtes Nachlassen der Gedächtnisleistung.

Den gleichen Ansatz hatten auch Crook et al., als sie 1986 von *Age Associated Memory Impairment (AAMI)* sprachen (Crook et al. 1986). Die AAMI ist definiert durch einen Leistungsabfall im Kurzzeitgedächtnis um mindestens eine Standardabweichung gegenüber jungen Erwachsenen.

Andere Definitionen verglichen die Gedächtnisleistung der Probanden mit der Gedächtnisleistung einer in etwa gleich alten Kontrollgruppe. So z.B. bei der Definition der *Late Life Forgetfulness* von Blackford und LaRue aus dem Jahr 1989 (Blackford und LaRue 1989). Sie ist definiert durch einen Abfall von ein bis zwei Standardabweichungen gegenüber dem altersentsprechenden Durchschnitt .

Die Definition von Levy aus dem Jahr 1994 betrachtet nicht nur den reinen Gedächtnisbereich, sondern beschreibt auch ein Nachlassen der Leistung in anderen kognitiven Bereichen. Er gibt dem Symptomenkomplex die Bezeichnung *Ageing Associated Cognitive Decline - Altersassoziierter kognitiver Niedergang* (Levy 1994).

Für die Diagnose einer AACD wird gefordert:

- Subjektive Verschlechterung der kognitiven Funktion über mindestens 6 Monate. Fortschreitender Prozess (eigen- oder fremdanamnestic).
- Schwierigkeiten bei einer von fünf kognitiven Funktionen: Gedächtnis und Lernfähigkeit, Aufmerksamkeit und Konzentrationsvermögen, Nachdenken, Sprache und räumliche Orientierung.
- Die Kognitive Dysfunktion wurde nicht ausgelöst durch früheren oder aktuellen Gebrauch von Medikamenten oder eine frühere oder auch bestehende psychiatrische Erkrankung.
- Ausschluss von Missbrauch von psychoaktiven Substanzen, welche eine zerebrale Dysfunktion verursachen können.

Nach ICD-10 (WHO 1992) lässt sich keine eindeutig übereinstimmende Definition finden. Am ehesten passend wäre die *leichte kognitive Störung* (F06.7). Sie beschreibt eine

Gedächtnisstörung, Lernschwierigkeiten, Konzentrationsprobleme sowie schnelles Ermüden bei geistiger Beanspruchung. Außerdem empfinden die Patienten auch objektiv erfolgreiches Lernen als subjektiv schwierig. Nicht passend ist jedoch die Forderung nach einem Zusammenhang mit einer körperlichen Erkrankung. Im DSM-IV (Saß 1996) existiert die *leichte neurokognitive Störung* als Experimentalkategorie, welche zu den nicht näher bezeichneten kognitiven Störungen gerechnet wird.

Das DSM-IV definiert die Forschungskriterien für die leichte neurokognitive Störung folgendermaßen:

- A. Das Vorhandensein von zwei (oder mehr) der folgenden Beeinträchtigungen der kognitiven Funktionen, die die meiste Zeit innerhalb einer Periode von mindestens 2 Wochen andauern (wie durch den Betroffenen oder eine andere zuverlässige Person berichtet wird):
  - (1) Gedächtnisbeeinträchtigung, gekennzeichnet durch eine reduzierte Fähigkeit beim Erlernen oder Wiedergeben von Informationen,
  - (2) Störungen von Exekutivfunktionen (z.B. Planen, Organisieren, Reihenfolgen bilden, Abstrahieren),
  - (3) Störung der Aufmerksamkeit und der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit,
  - (4) Beeinträchtigung der perzeptiven motorischen Fähigkeiten (z.B. Integration visueller, taktiler oder auditiver Information mit motorischer Aktivität),
  - (5) Beeinträchtigung der Sprache (z.B. Verstehen, Wortfindung).
- B. Aufgrund der körperlichen Untersuchung oder Laborbefunden (einschließlich bildgebender Verfahren) besteht der objektive Nachweis eines neurologischen oder medizinischen Krankheitsfaktors, der als ätiologisch für die kognitive Störung beurteilt wird.
- C. Aufgrund neuropsychologischer Tests oder quantifizierender kognitiver Messverfahren besteht der Nachweis einer Abnormalität oder eines Abfalls der Leistung.
- D. Die kognitiven Defizite führen zu deutlichem Leiden oder Beeinträchtigungen in sozialen, beruflichen oder anderen wichtigen Funktionsbereichen und stellen einen Abfall gegenüber dem bisherigen Leistungsniveau dar.
- E. Die kognitive Störung erfüllt nicht die Kriterien für ein Delir, eine Demenz oder eine amnestische Störung und kann nicht durch eine andere psychische Störung besser erklärt werden (z.B. eine Störung im Zusammenhang mit psychotropen Substanzen, Major Depression).

Wie auch in der Definition im ICD-10 (WHO 1992) wird ein ursächlicher Krankheitsfaktor gefordert. Die Auswirkungen auf die Alltagsfunktionen sind gering, die kognitiven Beeinträchtigungen können zum überwiegenden Teil durch vermehrte Anstrengung kompensiert werden.

Die in der vorliegenden Studie benutzte Definition der MCI ist die von Petersen et al. (Petersen et al. 1999). Sie setzt voraus:

- Subjektives Vorhandensein von Gedächtnisschwierigkeiten (eigen- oder fremdanamnestisch).
- Im Vergleich zum altersentsprechendem und bildungsentsprechendem Durchschnitt schlechtere Gedächtnisfunktion.
- Erhaltene generell kognitive Funktion, keine Intelligenzminderung.
- Intakte Fähigkeit, die Dinge des täglichen Lebens zu erledigen.
- Ausschluss einer Demenz nach DSM-IV (Saß 1996).

### ***1.7 Konversionsraten von Mild Cognitive Impaired zu einer Demenz***

Die Leipzig Longitudinal Study of the Aged (LEILA75+) untersuchte verschiedene Definitionen der kognitiven Störung hinsichtlich ihrer Prävalenz, ihrer Sensitivität, Spezifität sowie der prädiktiven Power (Busse et al. 2003). Die betrachteten Modelle waren:

1. MCI–Amnestic (Petersen et al. 2001).
2. MCI-Modified : MCI-Kriterien wie oben, allerdings wird kein subjektives Vorhandensein von Gedächtnisproblemen gefordert, da dies keinen zusätzlichen prädiktiven Wert hat (Jorm und Jolley 1998).
3. Age Associated Cognitive Decline (AACD) (Levy 1994).
4. AACD-Modified: AACD-Kriterien wie oben, allerdings wird kein subjektives Vorhandensein von Gedächtnisproblemen gefordert.

929 Probanden wurden nach diesen vier Kriterien untersucht. Die Prävalenz der Erkrankung war bei den verschiedenen Modellen unterschiedlich hoch. Die geringste Prävalenz wurde unter Verwendung der MCI-Kriterien festgestellt. Sie lag zwischen 2,7% und 3,9%. Leicht höher lag sie unter Verwendung der modifizierten MCI-Kriterien (4,7% - 5,6%). Das AACD-Modell ergab eine Prävalenz zwischen 5,9% und 14,6%. Das modifizierte AACD-Modell ergab sogar eine Prävalenz der Erkrankung zwischen 16,9% und 25,8%. Die Prävalenz der Erkrankung bei MCI und MCI-Modified ist über das Alter konstant. Bei AACD und AACD-Modified zeigt sich ein signifikanter Anstieg der Erkrankung mit zunehmendem Alter.

Die Konversionsrate der Erkrankung (über 2,6 Jahre) schwankt zwischen 22,7% bei MCI-Modified und 47,1% für AACD (MCI=33,3% und AACD-Modified=36,4%).

Auch in Bezug auf ihre Fähigkeit, die Entwicklung einer Demenz vorauszusagen, unterschieden sich die verschiedenen Modelle. MCI und MCI-Modified eigneten sich nicht, um die Entwicklung einer Demenz vorherzusagen (MCI: Sensitivität 10,1% und MCI-Mod.: Sensitivität 11,2%). Die beiden AACD-Modelle hatten den höchsten prädiktiven Wert. Für AACD betrug die Sensitivität 37,1% und die Spezifität 95,2 %. Für AACD-Modified betrug die Sensitivität sogar 61,8% bei einer Spezifität von 87,4%.

### ***1.8 Neuroanatomische Veränderungen bei Probanden mit Mild Cognitive Impairment***

Wie oben schon beschrieben kommt es bei einer Demenz vom Alzheimer-Typ zu einer Atrophie bestimmter Hirnstrukturen. Da Patienten mit MCI ein erhöhtes Risiko haben, zu einer fortgeschrittenen Demenz zu konvertieren, stellt sich die Frage, inwiefern Alzheimer-typische Volumenreduktionen von Gehirnstrukturen auch schon bei Patienten mit MCI nachzuweisen sind. Die Ergebnisse diverser Studien zu diesem Thema widersprechen sich jedoch teilweise. Einigkeit herrschte bislang darüber, dass eine Atrophie des Gesamtgehirns, wie sie bei einer Alzheimer-Demenz zu beobachten ist, bei MCI nicht nachzuweisen ist (Förstl et al. 1995, Killiany et al. 2000). Man geht davon aus, dass die Atrophie des Gesamtgehirns den Wechsel von MCI zu einer fortgeschrittenen Demenz kennzeichnet (Wolf et al. 2004). Eine Volumenzunahme der Hirnventrikel, welche durch eine Atrophie der inneren Hirnstrukturen entsteht, konnte in mehreren Studien bei Probanden mit MCI nachgewiesen werden (Du et al. 2001, Kaye et al. 1997).

Zu einer möglichen Kleinhirnatrophie bei MCI gibt es bislang keine Studien. Es ist noch nicht einmal abschließend geklärt, ob es bei einer Alzheimer-Demenz zu einer Atrophie des Kleinhirns kommt. Verschiedene Studien haben die Temporallappen bei Probanden mit MCI untersucht. So konnten Visser et al. keinen signifikanten Unterschied zwischen den Temporallappen von MCI-Probanden (n=20) und einer gesunden Kontrollgruppe (n=18) feststellen (Visser et al. 1999). Andere Ergebnisse lieferte eine Studie von Karas et al. (Karas et al. 2004). Er verglich die Temporallappen von 22 MCI-Probanden mit denen von 14 gesunden, in etwa gleich alten, Kontrollprobanden. Dabei fand er eine signifikante Volumenreduktion der Temporallappen bei den MCI-Probanden. Die deutlichsten Volumenminderungen bei Probanden mit MCI fanden sich in den Hippokampi. Verschiedene Studien konnten hier eine

signifikante Atrophie der Hippokampi nachweisen (de Santi et al. 2001, Wolf et al. 2004, Pennanen et al. 2004).

### ***1.9 Fragestellungen und Hypothesen***

Es ist bislang nicht geklärt, ob es sich bei der *Mild Cognitive Impairment* um eine Vorstufe der Alzheimer-Demenz oder um ein eigenständiges Krankheitsbild handelt. Ausgehend von den bekannten Volumenänderungen einzelner Hirnstrukturen bei Alzheimer-Demenz soll in der vorliegenden Studie untersucht werden, ob diese auch bei Patienten mit der Diagnose *Mild Cognitive Impairment* anzutreffen sind. Diese Fragestellung wird in Hypothesenkomplex 1 bearbeitet. Hypothesenkomplex 2 widmet sich der Fragestellung, ob es bei Patienten mit MCI zu einem Nachlassen der kognitiven Funktionen ähnlich wie bei einer Demenz vom Alzheimer-Typ kommt. Letztendlich werden unter der Hypothese 3 die Ergebnisse der bildgebenden Verfahren mit denen der neuropsychologischen Untersuchungsverfahren in Zusammenhang gesetzt, um eine mögliche Korrelation zwischen hirnorganischen Volumenminderungen und kognitiven Störungen zu entdecken.

Will man Probanden unterschiedlichen Geschlechts miteinander vergleichen, muss zunächst überprüft werden, ob sie sich in ihren Ausgangsbedingungen nicht unterscheiden, oder ob man Männer und Frauen getrennt betrachten muss.

Da Männer durchschnittlich eine größere Körperhöhe aufweisen als Frauen und man eine Korrelation der Körperhöhe mit der Größe der Gehirne annehmen kann, lässt sich folgende Hypothese formulieren:

Hypothese 1a: Die zu untersuchenden Hirnstrukturen haben bei Männern größere Volumina als bei Frauen

Ähnlich wie die Frage, ob man die beiden Geschlechter zusammen betrachten kann, ist auch die Frage, ob man die bilateral angelegten Hirnstrukturen zusammen betrachten kann oder ob sie sich in ihren Ausgangsgrößen so sehr unterscheiden, dass man auch sie seitengetrent untersuchen muss.

Hypothese 1b: Die bilateral angelegten Strukturen Temporallappen und Hippokampus sind auf beiden Seiten gleich groß.

Bei Patienten mit Alzheimer-Demenz ist bekannt, dass es im Verlauf der Erkrankung zu einer signifikanten Volumenminderung bestimmter Hirnstrukturen kommt. Geht man davon aus,

dass es sich bei MCI um eine Vorstufe der Alzheimer-Demenz handelt, ist anzunehmen, dass diese Strukturen auch bei einer MCI volumengemindert sind.

Hypothese 1c: Bei Patienten mit der Diagnose MCI sind die zu untersuchenden Hirnstrukturen signifikant kleiner als in der Kontrollgruppe.

Falls sich Volumenminderungen von Substrukturen in der MCI-Gruppe finden, ist die Frage zu stellen, ob diese im Rahmen einer allgemeinen Atrophie, d.h. einer Atrophie welche alle Hirnstrukturen im gleichen Maße betrifft, aufgetreten sind oder ob einzelne Strukturen stärker als andere von einer Atrophie betroffen sind.

Hypothese 1d: Einzelne Strukturen atrophieren bei MCI signifikant stärker als der Rest des Gehirns.

Sollten sich Atrophien von Hirnstrukturen finden, stellt sich natürlich die Frage, ob diese bei beiden Geschlechtern gleich stark ausgeprägt sind. Denkbar wären z.B. bisher unbekannte protektive Faktoren bei einem der Geschlechter, welche zu einer geringeren Ausprägung führen würden.

Hypothese 1e: Das Ausmaß einer möglichen Volumenminderung von Hirnstrukturen in der MCI-Gruppe ist bei beiden Geschlechtern gleich ausgeprägt.

Bei Patienten mit Alzheimer-Demenz kommt es zu einem signifikanten Nachlassen in vielen Bereichen der kognitiven Leistung. Bei der MCI kommt es zu einem signifikanten Nachlassen der kognitiven Störung gegenüber einer Kontrollgruppe in mindestens einem Bereich. Es ist anzunehmen, dass die Einschränkung in der kognitiven Leistung ähnlich der bei Alzheimer-Demenz ist.

Hypothese 2a: Patienten mit der Diagnose MCI zeigen deutliche kognitive Störungen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe

Sollten sich Unterschiede in der kognitiven Leistungsfähigkeit bei Patienten mit MCI gegenüber der Kontrollgruppe zeigen, muss untersucht werden, ob diese bei Männern und Frauen gleich stark ausgeprägt sind.

Hypothese 2b: Die kognitiven Störungen bei Patienten mit der Diagnose MCI sind bei Männern und Frauen gleich ausgeprägt.

Da man davon ausgehen muss, dass eine Volumenminderung von Hirnstrukturen früher oder später auch eine Verminderung der kognitiven Leistungsfähigkeit nach sich zieht, soll untersucht werden, ob eine Atrophie einer bestimmten Hirnstruktur mit einer bestimmten kognitiven Beeinträchtigung einhergeht.

Hypothese 3: Bei Patienten mit der Diagnose MCI korreliert die Volumenminderung einzelner Hirnstrukturen mit der Quantität bzw. der Qualität der kognitiven Störungen.

## **2 Material und Methoden**

### ***2.1 Patienten und Probanden***

#### **2.1.1 Patienten mit der Diagnose Mild Cognitive Impairment**

Die Probanden der MCI-Gruppe wurden aus der „Gedächtnissprechstunde“ der Universitätsklinik Göttingen rekrutiert. Sie sind dort vorstellig geworden, da sie bei sich selbst ein Nachlassen der Gedächtnisleistung bemerkt haben. Zur Diagnose einer MCI wurden die Kriterien nach Petersen benutzt (Petersen et al. 1999). Diese setzen neben dem subjektiven Vorhandensein von Gedächtnisschwierigkeiten eine im Vergleich zum alters- und bildungsentsprechendem Durchschnitt nachgewiesene schlechtere Gedächtnisfunktion voraus.

Die Patienten wurden zu diesem Zweck einer Reihe von psychologischen Tests unterzogen. Dies waren der Wechsler-Memory-Test / revidierte Fassung (Wechsler 1987), der Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene / revidierte Fassung (Tewes 1991) sowie die Mini-Mental-State-Examination (MMSE) (Folstein et al. 1975). Die Probanden mussten in mindestens einem dieser Tests eine Standardabweichung oder mehr unter dem Testergebnis der Kontrollgruppe liegen. Zur Erfassung des Schweregrades depressiver Symptomatik wurde das Beck-Depressions-Inventar (Beck und Steer 1995) durchgeführt. Um die erreichte Punktzahl einem Schweregrad zuzuordnen, gibt das zum Test gehörende Handbuch folgende Orientierungswerte vor:

- keine Depression bis 11 Punkte
- schwache Depression 12 bis 17 Punkte
- mäßige Depression 18 bis 26 Punkte
- schwere Depression 27 Punkte und höher.

An soziodemographischen Faktoren wurden erfasst: Alter, Körpergröße, Gewicht, Schulbildung in Jahren und erreichter Schulabschluss sowie die Händigkeit.

An vaskulären Risikofaktoren wurde erfasst: arterieller Hypertonus, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, Hyperlipidämie, Blutgerinnungsstörungen sowie Adipositas. Ausschlusskriterien waren: eine Demenz nach den Kriterien der ICD-10 (WHO 1992), eine MMSE<24 (Folstein et al. 1975), Vorliegen einer hirngeweblichen Schädigung, Vorliegen einer Depression (BDI-Score $\geq$ 18) (Beck und Steer 1995), Vorliegen einer anderen psychiatrischen Erkrankung.

### **2.1.2 Kontrollprobanden**

Die Kontrollgruppe bestand aus 35 gesunden Probanden, die über eine Anzeige in einer lokalen Zeitung, bzw. über Aushänge und Handzettel in Göttingen rekrutiert wurden. Es galten die gleichen Ausschlusskriterien wie auch in der Probandengruppe. Die Probanden erhielten für ihre Teilnahme an der Studie eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 75 €.

### **2.1.3 Vergleich der Patienten mit den Kontrollprobanden: Soziodemografische und klinische Variablen**

Zur Überprüfung der soziodemographischen und klinischen Variablen wurden verschiedene Testverfahren angewandt. Für nominale Variablen wie Geschlecht, Schulabschluss usw. wurde der Chi<sup>2</sup>-Test nach Pearson verwendet. Voraussetzung für diesen Test ist jedoch, dass die erwarteten Häufigkeiten nicht kleiner als fünf sind. War dies der Fall wurde der exakte Chi<sup>2</sup>-Test nach Fisher und Yates berechnet. Für metrische Variablen wurde ein t-Test für unabhängige Stichproben verwendet.

Es gab keine bedeutsamen Unterschiede zwischen der MCI-Gruppe und der Kontrollgruppe hinsichtlich der Geschlechterverteilung, des Alters, der Körpergröße, dem Körpergewicht und der Händigkeit. In den Variablen Schulbildungsdauer und erreichter Schulabschluss existieren keine signifikanten Unterschiede.

Auch das Vorhandensein von vaskulären Risikofaktoren wie arterieller Hypertonus, Hypercholesterinämie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, Blutgerinnungsstörungen oder Adipositas ist in beiden Gruppen nicht signifikant verschieden. Hinsichtlich ihrer Depressivität unterschieden sich die Gruppen allerdings signifikant. So erzielt die Kontrollgruppe im Beck-Depressions-Inventar durchschnittlich 5 Punkte, die MCI-Gruppe hingegen 8 Punkte (p=0,008).

**Tabelle 2: Soziodemographische und klinische Variablen**

	<i>Kontrollgruppe (N=35) <sup>a</sup></i>	<i>MCI (N=35) <sup>a</sup></i>	<i>Prüfgröße</i>	<i>p-Wert</i>
<b>Geschlecht (M:F)<sup>1</sup></b>	17:18	23:12:00	X <sup>2</sup> =2,10	0,227
<b>Alter (Jahre) <sup>3</sup></b>	58,5 (7,8)	59,1 (8,7)	T[68]=-0,29	0,774
<b>Körpergröße (cm)<sup>3</sup></b>	171,14 (7,5)	170,58 (10,5) N=26	T[59]=0,25	0,816
<b>Körpergewicht (kg)<sup>3</sup></b>	74,97 (13,64) N=34	74,31 (13,26) N=26	T[58]=0,19	0,851
<b>Händigkeit (re.:li.)<sup>2</sup></b>	32:1 N=33	23:2 N=25		0,572
<b>Bildung (Jahren) <sup>3</sup></b>	9,8 (1,8)	10,0 (1,9)	T[68]=-0,32	0,749
<b>Schulabschluss (HS:RS:AB) <sup>1</sup></b>	16:13:6	15:13:07	X <sup>2</sup> =0,11	1,000
<b>Arterielle Hypertonie (nein/ja) <sup>1</sup></b>	26:8 N=34	24:10 N=34	X <sup>2</sup> =0,30	0,784
<b>Hypercholesterinämie (nein/ja) <sup>1</sup></b>	28:6 N=34	24:9 N=33	X <sup>2</sup> =0,89	0,392
<b>Diabetes mellitus (nein/ja) <sup>2</sup></b>	33:1 N=34	32:1 N=33		1,000
<b>Nikotinabusus (nein/ja) <sup>1</sup></b>	22:12 N=34	25:7 N=32	X <sup>2</sup> =1,45	0,283
<b>Hyperlipidämie (nein/ja) <sup>2</sup></b>	34:0 N=34	32:1 N=33		0,493
<b>Blutgerinnungsstörung (nein/ja) <sup>2</sup></b>	34:0 N=34	32:1 N=33		0,493
<b>Adipositas (nein/ja) <sup>2</sup></b>	26:6 N=32	28:1 N=29		0,106
<b>Beck-Depressions-Inventar <sup>3</sup></b>	5,1 (3,9) N=33	8,0 (4,5) N=28	T[59]=-2,74	0,008

Legende: MCI: Mild Cognitive Impaired; <sup>a</sup>: Mittelwert und Standardabweichung, sofern nicht anders angegeben; HS: Hauptschule; RS: Realschule; AB: Abitur; <sup>1</sup>: Pearson Chi<sup>2</sup>-Test (2-seitig); <sup>2</sup>: exakter Chi<sup>2</sup>-Test nach Fisher und Yates (2-seitig) <sup>3</sup>:t-Test für unabhängige Stichproben (zweiseitig);

## 2.2 Untersuchungsverfahren

### 2.2.1 Erfassen der Volumetriedaten / Kernspintomographische Untersuchung

Von allen Probanden wurde ein T1-gewichtetes kraniales Kernspintomogramm angefertigt (1,5 T Philips Gyroscan). Die Aufnahmeeinstellungen waren standardisiert (Echo-Zeit = 6,0; Wiederholungszeit: 24,05; Anzahl der Anregungen=2; Aufnahmewinkel=30°; Sichtfeld=256; Schichtebene=sagittal; Matrix=256x256; Schichtdicke=1,3 mm; Schichtanzahl=130-180; Aufnahmemodus=3-D). In einem weiteren Schritt wurde der digitale Volumendatensatz auf eine Workstation überspielt und die Daten mit Hilfe der Software Curry<sup>®</sup> (Version 4.5) ausgewertet. Zunächst wurde für jeden Datensatz ein Schwellenwert bestimmt, der die Grenze zwischen Hirngewebe und Umgebung definiert. Mit Hilfe von manuell gesetzten Markierungsebenen wurde die auszumessende Struktur eingegrenzt. In einem automatisierten Prozess berechnete die Software mit Hilfe des vorher festgelegten Schwellenwertes das Volumen der jeweiligen Struktur. Der Datensatz wurde anschließend auf allen Schichten

visuell überprüft und mögliche Fehler der automatischen Bestimmung wurden manuell korrigiert.

### 2.2.2 Manuell bestimmte Markierungsebenen für die jeweiligen Strukturen

**Volumen Gesamtgehirn:** Um zu verhindern, dass Anteile der Medulla spinalis in die Volumenbestimmung mit einfließen, wurde auf Höhe des Foramen magnum eine Ebene erzeugt, welche der Software als kaudale Begrenzung diente.

**Volumen Kleinhirn:** Die anteriore sowie posteriore Grenze des Kleinhirns wurde durch eine koronare Ebene definiert. Zwischen diesen beiden Ebenen wurde manuell die Grenze zwischen Klein- und Großhirn markiert.

**Temporallappenvolumen:** Das Volumen des rechten und des linken Temporallappens wurde getrennt voneinander berechnet. Die anteriore sowie die posteriore Grenze des Temporallappens wurden manuell bestimmt und durch eine koronare Ebene markiert. Der Bereich zwischen den beiden Ebenen wurde Schicht für Schicht manuell segmentiert. Die Segmentierung folgte dabei dem Verlauf der Sylvischen-Fissur.

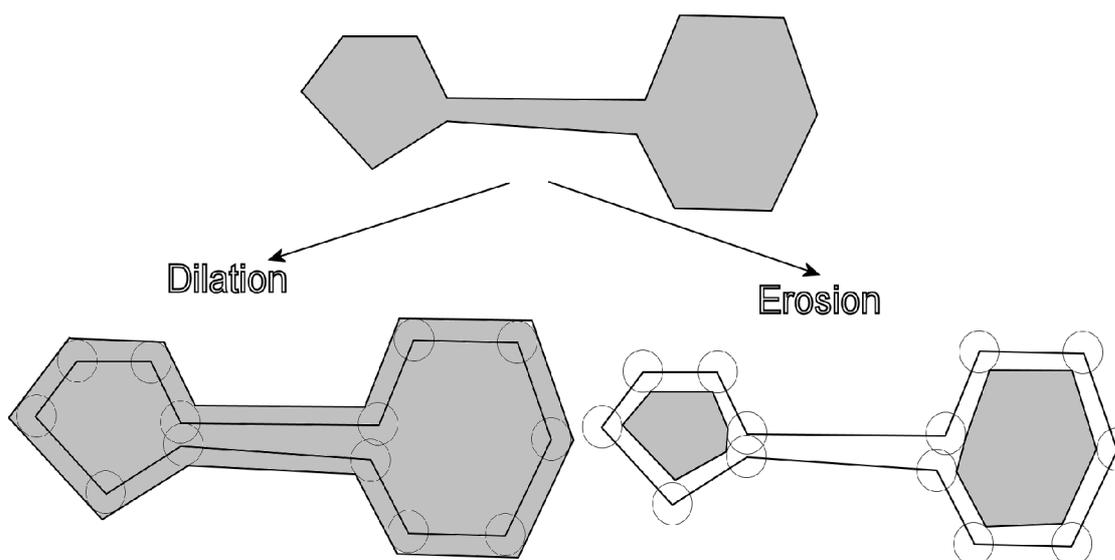
**Hippokampusvolumen:** Auch das Volumen des rechten und des linken Hippokampus wurden getrennt voneinander berechnet. Auf einer sagittalen Schicht wurde zunächst der Umriss des Hippokampus mit einer Markierung versehen, welche auch auf den koronaren Schichten zu sehen war. Anschließend wurde der Hippokampus auf den koronaren Schichten manuell segmentiert. Dabei wurde auf ein standardisiertes Protokoll zurückgegriffen (Pruessner et al. 2000).

**Ventrikelvolumen:** In die Berechnung gingen die beiden Seitenventrikel und der dritte Ventrikel ein. Auf Höhe des Aquaeductus mesencephali signalisierte eine horizontale Ebene der Software das kaudale Ende des zu berechnenden Bereiches.

**Intrakranielles Volumen:** Bei dem hier verwendeten Begriff des „intrakraniellen Volumens“ handelt es sich um ein errechnetes Volumen, also ein Volumen, welches anhand von MRT-Aufnahmen bestimmt wurde und von dem man annimmt, dass es in höchstem Maße mit dem wirklichen, d.h. dem anatomischen intrakraniellen Volumen übereinstimmt. Es

existieren verschiedene Verfahren, um besagtes intrakranielles Volumen zu ermitteln. Blatter et al. vermaßen bei 194 gesunden Probanden im Alter von 36 bis 45 Jahren anhand von T2-gewichteten MRT-Aufnahmen das intrakranielle Volumen (Blatter et al. 1995). Sie konnten einerseits nachweisen, dass die so ermittelten Volumina mit denen aus vorhergegangenen Autopsiereihen übereinstimmten, andererseits, dass eine Berücksichtigung dieses Volumens als Kovariate zu einer Reduktion der Volumenunterschiede zwischen den beiden Geschlechtern führte. Whitwell et al. konnten zeigen, dass sich durch die „Normalisierung“ gemessener Hirnvolumina anhand des intrakraniellen Volumens eine Reduktion der Varianz erreichen ließ und dass das anhand von T2-gewichteten MRT-Aufnahmen bestimmte intrakranielle Volumen mit dem anhand von T1-gewichteten Bildern gewonnenen übereinstimmt (Whitwell et al. 2001). Auch konnten sie zeigen, dass es trotz Verminderung der Gehirnvolumina im Alter um ca. 32 ml pro 10 Jahre zu keiner Verminderung des intrakraniellen Volumens kommt. Auch andere Studien zeigten, dass das intrakranielle Volumen unabhängig von einer Atrophie des Gesamtgehirns ist (Kaye et al. 1997, Visser et al. 1999).

In der vorliegenden Studie wurde das intrakranielle Volumen mit Hilfe eines Algorithmus berechnet, bei dem die Software (Curry®) das Volumen des Gesamtgehirns (Großhirn + Kleinhirn) erst aufblähte („Dilation“), um es anschließend wieder zu verkleinern („Erosion“) (siehe Abbildung 1), wodurch sowohl die internen als auch die externen Liquorräume in die Berechnungen mit eingeschlossen wurden. Der oben beschriebene Algorithmus wurde mit einer 4-maligen „Dilation“ und einer anschließenden 2-fachen „Erosion“ verwendet.



**Abbildung 1:** Darstellung der Algorithmen „Dilation“ und „Erosion“ der Software Curry

### 2.2.3 Durchgeführte neuropsychologische Tests

Die zur Erfassung der Gedächtnisleistung durchgeführten Tests waren der Wechsler Memory Scale Revised - Logical Memory I & II (im Folgenden als WMS-R, LM I bzw. II bezeichnet) sowie der Wechsler Memory Scale Revised, Visual Reproduction I & II (im Folgenden als WMS-R, VR I bzw. II bezeichnet) (Wechsler 1987). Zur Erfassung der intellektuellen Fähigkeiten führten wir den Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene / Revision durch, im Folgenden als HAWIE-R bezeichnet (Tewes 1991).

**WMS-R, LM I & II:** Eine vorgelesene Geschichte sollte einmal direkt im Anschluss nacherzählt werden (sofortiger Abruf, WMS-R LM I) und dann noch einmal nach 30 Minuten (verzögerter Abruf, WMS-R LM II). Dieser Test besteht aus zwei Geschichten, welche in insgesamt 50 inhaltliche Einheiten unterteilt sind. Für das inhaltlich korrekte Nacherzählen einer Einheit wird jeweils ein Punkt vergeben. Die maximal mögliche Punktzahl für den sofortigen und den verzögerten Abruf betrug jeweils 50 Punkte.

**WMS-R, VR I & II :** Dem Probanden wurde für 10 Sekunden eine Karte mit einer geometrischen Figur präsentiert, welche daraufhin nachgezeichnet werden sollte (WMS-R VR I). Insgesamt wurden vier verschiedene Karten vorgelegt. Nach ca. 20 bis 30 Minuten sollten noch einmal alle vier vorgelegten Karten reproduziert werden (verzögerter Abruf, WMS-R VR II). Es wurden für jede Reproduktion Punkte nach definierten Auswertungskriterien vergeben. Für jeden der beiden Abrufmodi waren so insgesamt 41 Punkte zu erreichen.

**HAWIE-R:** Im HAWIE-R sind folgende vier Untertests enthalten:

Im Untertest „*Allgemeines Wissen*“ wurden nacheinander vierundzwanzig Fragen aus Schul- und Allgemeinbildung gestellt, welche nach ansteigendem Schwierigkeitsgrad sortiert waren. Für jede richtig beantwortete Frage wurde ein Punkt vergeben. Wurden fünf Fragen in Folge falsch bzw. gar nicht beantwortet, so wurde der Test abgebrochen. Die maximal erreichbare Punktzahl betrug demnach 24 Punkte.

Im Untertest „*Gemeinsamkeiten-Finden*“ wurden 16 Wortpaare genannt, die eine Gemeinsamkeit aufweisen oder unter einem Oberbegriff zusammengefasst werden können. Für die Nennung einer konkreten Gemeinsamkeit wurde ein Punkt vergeben, für die Nennung einer logisch abstrakten Gemeinsamkeit wurden zwei Punkte vergeben. Für das Wortpaar Tisch und Stuhl z.B. ist die Antwort „Holz“ eine konkrete Gemeinsamkeit und wurde mit einem Punkt bewertet, wohingegen die Antwort „Möbel“ logisch abstrakt ist und mit zwei Punkten

bewertet wurde. Nach vier aufeinander folgenden falschen bzw. nicht gelösten Aufgaben wurde der Test abgebrochen. Die maximal erreichbare Punktzahl betrug 24 Punkte. Im Untertest „*Bilderergänzen*“ wurde dem Probanden ein Bild vorgelegt, auf dem ein bedeutsames Detail fehlte. Dies konnte entweder konkret sein, z.B. das fehlende vierte Bein eines Frosches, oder logisch-abstrakt wie z.B. der fehlende Schatten eines Objektes. Dem Probanden wurden 17 verschiedene Motive vorgelegt. Auf jedes richtig erkannte Detail wurde ein Punkt vergeben, die maximal erreichbare Punktzahl betrug demnach 17 Punkte.

Der vierte Untertest des HAWIE-R ist der „*Mosaiktest*“. Hier musste der Proband mit mehrfarbigen Würfeln Muster nachlegen, welche ihm zeitgleich präsentiert wurden. In Aufgabe 1-5 bestand das Muster aus vier Würfeln, in den Aufgaben 6-9 aus neun Würfeln. Es wurde die Zeit für das korrekte Nachlegen gemessen. Die Punkte wurden nach festgelegten Zeitgrenzen vergeben. Nach drei erfolglosen Versuchen wurde der Test abgebrochen. Die maximal mögliche Punktzahl betrug 51 Punkte.

Über die beiden Tests „*Bilderergänzen*“ und „*Mosaiktest*“ wurde der Handlungs-IQ berechnet. Die beiden Tests „*Allgemeines Wissen*“ und „*Gemeinsamkeiten-Finden*“ bildeten zusammen den verbalen IQ. Mit Hilfe dieser beiden IQ wurde anhand der dem HAWIE-R beiliegenden Tabelle der geschätzte Gesamt-IQ ermittelt, welcher anstelle der Rohwerte für die statistische Analyse verwendet wurde.

### ***2.3 Statistische Analyse***

Die statistische Analyse erfolgte mit der Software SPSS V. 12 für Windows. Im Fall paarig angelegter Strukturen wie Hippokampus und Temporallappen wurde zunächst untersucht, ob signifikante Größenunterschiede zwischen den beiden Hemisphären vorlagen. Unter der Bedingung, dass keine Interaktion der Hemisphären untereinander, sowie der Hemisphären mit dem Geschlecht oder der Gruppe vorlagen, wurden beide Hemisphären getrennt analysiert. Mit Hilfe dieser varianzanalytischen Technik ließ sich feststellen, welche Strukturen zwischen MCI-Gruppe und Kontrollgruppe signifikant verschieden waren. Um die Auswirkungen unterschiedlich großer Ausgangsgehirne (vor Manifestation einer möglichen Atrophie in der MCI-Gruppe) auf die Berechnungen zu minimieren, wurde die Analyse unter Berücksichtigung des intrakraniellen Volumens als Kovariate durchgeführt. Um Aussagen über das Ausmaß der Atrophie einzelner Strukturen im Vergleich zum Gesamtgehirn machen zu können, also mögliche überproportional atrophiierte Regionen zu identifizieren, wurde das Gesamtgehirnvolumen als Kovariate berücksichtigt.

### 2.3.1 Inferenzstatistische Überprüfung paarig angelegter sowie nicht paariger Strukturen

Zunächst wurde mit Hilfe einer 3-faktoriellen Varianzanalyse überprüft, ob für die Strukturen Temporallappen und Hippokampus signifikante Unterschiede zwischen den Hemisphären existierten (*Temporallappen links* und *Temporallappen rechts* bzw. *Hippokampus links* und *Hippokampus rechts* in Tabelle 4 und 7 als *Hemisphäre* bezeichnet). Nachdem sicher gestellt war, dass sich die beiden Hemisphären nicht signifikant voneinander unterschieden und auch keine Interaktion mit Gruppe oder Geschlecht vorlag, konnten die jeweiligen Hemisphären in den folgenden Analysen getrennt voneinander betrachtet werden.

Die inferenzstatistische Analyse der jeweiligen Struktur (*Temporallappen rechts und links*, *Hippokampus rechts und links*, *Intrakranielles Volumen*, *Gesamtgehirn*, *Kleinhirn*, *Ventrikelvolumen*) wurde mittels zweifaktorieller Varianzanalyse mit den Faktoren *Gruppe* und *Geschlecht*, durchgeführt. Die varianzanalytischen Auswertungen erlaubten Aussagen über mögliche signifikante Unterschiede bzw. Interaktionseffekte zwischen den Gruppen und Geschlechtern. Diese Methode erlaubte jedoch nicht, den Einfluss möglicher konfundierender Variablen zu überprüfen. Hierfür wurden im nächsten Schritt kovarianzanalytische Verfahren verwendet.

### 2.3.2 Überprüfung möglicher konfundierender Einflussfaktoren

Eine Voraussetzung der Ergebnisinterpretation der varianzanalytischen Auswertung war, dass mögliche Unterschiede zwischen den Gruppen nicht durch prämorbid Faktoren bedingt waren. Hätte z.B. die MCI-Gruppe schon vor Beginn der Atrophie zufälligerweise signifikant kleinere Gehirnvolumina besessen, würde dies zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen. Da es sich bei der vorliegenden Arbeit allerdings nicht um eine Longitudinalstudie handelt und wir keine Daten über die Hirnvolumina vor Beginn der MCI-Erkrankung hatten, verglichen wir die beiden Gruppen anhand des intrakraniellen Volumens. Wie schon unter Kapitel 2.2.2 erläutert, handelt es sich hierbei um einen rechnerischen Wert, von dem angenommen wird, dass er mit der Gesamtgehirngröße vor Beginn der Atrophie korreliert. Unterscheidet sich das intrakranielle Volumen der beiden Gruppen nicht signifikant voneinander, kann man davon ausgehen, dass die beiden Gruppen nicht schon vor Ausbruch der Erkrankung differierende Gehirnvolumina aufwiesen.

Dies wurde überprüft mit Hilfe einer zweifaktoriellen Varianzanalyse mit *Gruppe* und *Geschlecht* als unabhängigen Faktoren und dem *intrakraniellen Volumen* als abhängige Variable. Die Mittelwerte, Standardabweichungen und Effekte dieser Berechnung sind Tabelle

3 auf Seite 21 zu entnehmen. Mehrere Studien zeigten, dass eine nach Geschlechtern getrennte Analyse unter Berücksichtigung des intrakraniellen Volumens zu einer Verringerung der Varianz der gemessenen Volumina führt (Free et al. 1995, Whitwell et al. 2001). Aus diesem Grund wurden die Analysen unter Berücksichtigung des intrakraniellen Volumens sowohl für beide Geschlechter zusammen als auch getrennt durchgeführt. Falls sich signifikante Unterschiede für einen Faktor ergaben, wurden die um den Einfluss des intrakraniellen Volumens korrigierten Mittelwerte berechnet.

Um Herauszufinden ob bei den paarig angelegten Strukturen eine Seite stärker betroffen ist als die andere, wurde für diese Strukturen eine nach Geschlechtern getrennte zweifaktorielle Messwiederholung mit den Faktoren *Hemisphäre* (Struktur rechts, Struktur links) und *Gruppe* (Kontrollgruppe, MCI-Gruppe) durchgeführt.

Die bisherigen Daten erlaubten noch keine Aussage darüber, ob bestimmte Hirnstrukturen überproportional von der Atrophie betroffen waren. Um Informationen darüber zu gewinnen, musste in unseren Berechnungen der Einfluss der Gesamtgehirnatrophie auf die jeweilige Hirnstruktur minimiert werden. Zu diesem Zweck wurde das Volumen des Gesamtgehirns als Kovariate berücksichtigt, sowie die korrigierten Mittelwerte für eventuelle signifikant differierende Strukturen berechnet.

### **2.3.3 Vergleich der Gruppen hinsichtlich ihrer neuropsychologischen Testleistungen sowie Korrelation mit den neuroanatomischen Daten**

In einem weiteren Schritt wurden die Gruppen hinsichtlich ihrer neuropsychologischen Testleistungen analysiert. Das Vorgehen bei der varianzanalytischen Auswertung war vergleichbar der Analyse der neuroanatomischen Strukturen. Um mögliche Zusammenhänge zwischen den neuroanatomischen Strukturen und den neuropsychologischen Leistungen zu erkennen, wurden korrelative Techniken verwendet. Falls sich die beiden Geschlechter in ihren Ausgangsbedingungen unterschieden, d.h. stark differierende Volumina aufwiesen, wurde die korrelative Analyse für beide Geschlechter getrennt durchgeführt.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Vergleich der Mild-Cognitive-Impaired-Gruppe mit der Kontrollgruppe hinsichtlich ihrer neuroanatomischen Volumina

Tabelle 3 stellt die Mittelwerte und Standardabweichungen der untersuchten neuroanatomischen Strukturen dar. Aufgeführt sind jeweils die Daten nach Gruppen, sowie die Gruppen nochmals nach Geschlechtern unterteilt. Des Weiteren sind der Tabelle die F-Werte der inferenzstatistischen Überprüfung für *Gruppe* und *Geschlecht*, sowie deren Interaktion (zweifaktorielle Varianzanalyse) zu entnehmen.

**Tabelle 3: Vergleich der neuroanatomischen Volumina; Mittelwerte, Standardabweichungen und Effekte**

	Kontrollgruppe		MCI		Gruppe <sup>a</sup>	Geschlecht <sup>a</sup>	Interaktion <sup>a</sup>
	Männlich (N=17)	Weiblich (N=18)	Männlich (N=23)	Weiblich (N=12)			
	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	F[1;66]	F[1;66]	F[1;66]
<b>Intrakranielles Volumen</b>	1583 (118)	1394 (95)	1537 (122)	1344 (68)	3,36	52,78 **	<0,01
<b>Gesamtgehirn</b>	1245 (114)	1109 (83)	1171 (108)	1004 (53)	14,54 **	41,06 **	0,44
<b>Kleinhirn</b>	121,8 (14)	113,3 (7,6)	117,2 (11,9)	102,9 (5,0)	8,28 **	19,05 **	1,24
<b>Temporallappen rechts</b>	83,7 (9)	72,9 (8,6)	75,9 (9,7)	64,8 (5,6)	13,87 **	26,15 **	<0,01
<b>Temporallappen links</b>	81,9 (8,6)	72,4 (6,9)	75,5 (9,7)	65,5 (5,8)	10,89 **	23,20 **	0,02
<b>Hippokampus rechts</b>	3,54 (0,47)	3,51 (0,43)	3,27 (0,46)	2,94 (0,52)	13,11 **	2,41	1,80
<b>Hippokampus links</b>	3,51 (0,37)	3,43 (0,38)	3,23 (0,42)	2,98 (0,67)	11,05 **	2,25	0,63
<b>Ventrikelvolumen</b>	25,7 (12,6)	15,2 (7,6)	32,1 (19,2)	29,8 (12,8)	8,96 **	3,31	1,39

Legende: MCI: Mild Cognitive Impaired; MW: Mittelwert in ml; SD: Standardabweichung in ml; <sup>a</sup>: F-Wert einer zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Faktor *Gruppe* (Mild Cognitive Impaired, Kontrollgruppe) und *Geschlecht* (männlich, weiblich); \*: signifikanter Effekt (p<0,05); \*\*: hochsignifikanter Effekt (p<0,01). Die detaillierten p-Werte sind Tab. 22 im Anhang zu entnehmen

**Temporallappenvolumen:** Da es sich bei den Temporallappen um eine bilateral angelegte Struktur handelt, wurde zunächst eine dreifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung auf einem Faktor durchgeführt. Zwischensubjektfaktoren waren hierbei *Gruppe* und *Geschlecht*, der Messwiederholungsfaktor war die jeweilige *Hemisphäre*. Tabelle 4 stellt die Prüfgröße und den Effekt des jeweiligen Faktors sowie die Interaktion zwischen den Faktoren dar. Weder der Faktor *Hemisphäre*, noch eine Interaktion dieses Faktors mit einem anderen waren signifikant. Signifikant waren allerdings sowohl der Faktor *Geschlecht* (F[1;66]=26,66;

$p < 0,001$ ), als auch der Faktor *Gruppe* ( $F[1;66]=13,33$ ;  $p=0,001$ ), nicht jedoch die Interaktion dieser beiden. Betrachtet man die Mittelwerte, so hatten die Männer mit durchschnittlich 79,26 ml gegenüber den Frauen mit 68,93 ml die größeren Temporallappen. Von den beiden Gruppen hatte die Kontrollgruppe mit 77,74 ml gegenüber der MCI-Gruppe mit 70,44 ml die größeren Temporallappen.

**Tabelle 4: Temporallappenvolumen; dreifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung**

	F[1;66]	p-Wert
<b>Hemisphäre</b>	0,838	n.s
<b>Gruppe</b>	13,33	0,001
<b>Geschlecht</b>	26,66	<0,001
<b>Gruppe*Geschlecht</b>	0,013	n.s.
<b>Hemisphäre * Gruppe</b>	1,35	n.s.
<b>Hemisphäre * Geschlecht</b>	1,13	n.s.
<b>Hemisphäre * Gruppe * Geschlecht</b>	0,01	n.s.

Legende: Innersubjektvariable: *Hemisphäre* (Volumen Temporallappen links, Volumen Temporallappen rechts); Zwischensubjektfaktoren: *Gruppe*, *Geschlecht*; n.s.: nicht signifikant.

Da hiermit die Voraussetzungen für die geplante Analyse erfüllt waren (keine Hemisphäreninteraktion, keine Interaktion des Faktors Hemisphäre mit einem anderen Faktor), wurde wie geplant eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit den Zwischensubjektfaktoren *Gruppe* und *Geschlecht* und der abhängigen Variable *Temporallappen rechts* bzw. *links* durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Berechnung sind der Tabelle 3 zu entnehmen. Für den rechten und linken Temporallappen ergaben sich vergleichbare Ergebnisse. Es zeigten sich für beide Hemisphären signifikante Effekte sowohl für den Faktor *Gruppe* (*Temporallappen rechts*:  $F[1;66]=13,87$ ;  $p < 0,001$ ; *Temporallappen links*:  $F[1;66]=10,89$ ;  $p=0,002$ ), als auch für den Faktor *Geschlecht* (*Temporallappen rechts*:  $F[1;66]=26,15$ ;  $p < 0,001$ ; *Temporallappen links*:  $F[1;66]=23,30$ ;  $p < 0,001$ ). Eine Interaktion mit einem dieser beiden Faktoren war für keine Hemisphäre zu beobachten. Für beide Temporallappenhemisphären galt, dass die Kontrollgruppe ein signifikant höheres Temporallappenvolumen als die MCI-Gruppe hatte und dass Männer im Durchschnitt ein signifikant höheres Temporallappenvolumen hatten als Frauen.

**Hippokampusvolumen:** Wie schon bei den Temporallappen wurde auch bei den Hippokampi zunächst eine dreifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung durchgeführt. Die Zwischensubjektfaktoren waren *Gruppe* und *Geschlecht*, der Messwiederholungsfaktor

war die jeweilige *Hemisphäre*. Die jeweilige Prüfgröße sowie der Effekt sind Tabelle 5 zu entnehmen.

**Tabelle 5: Hippokampusvolumen; dreifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung**

	F[1;66]	p-Wert
<b>Hemisphäre</b>	0,55	n.s.
<b>Gruppe</b>	13,57	<0,001
<b>Geschlecht</b>	2,62	n.s.
<b>Gruppe*Geschlecht</b>	1,29	n.s.
<b>Hemisphäre * Gruppe</b>	0,37	n.s.
<b>Hemisphäre * Geschlecht</b>	0,02	n.s.
<b>Hemisphäre * Gruppe * Geschlecht</b>	0,76	n.s.

Legende: Innersubjektvariable: *Hemisphäre* (Volumen Hippokampus links, Volumen Hippokampus rechts); Zwischensubjektfaktoren: *Gruppe*, *Geschlecht*; n.s.: nicht signifikant.

Es zeigte sich, dass weder der Faktor *Hemisphäre*, noch eine Interaktion dieses Faktors mit einem der anderen Faktoren signifikant waren. Ein signifikanter Effekt ergab sich für den Faktor *Gruppe* ( $F[1;66]=13,57$ ;  $p<0,001$ ), nicht jedoch für den Faktor *Geschlecht*. Auch bestand keine signifikante Interaktion zwischen *Gruppe* und *Geschlecht*. Betrachtet man die Mittelwerte, so hatte von den beiden Gruppen die Kontrollgruppe mit 3,50 ml gegenüber der MCI-Gruppe mit 3,11 ml die größeren Hippokampi. Von beiden Geschlechtern hatten die Männer mit durchschnittlich 3,39 ml gegenüber den Frauen mit 3,22 ml die größeren Hippokampi. Somit waren auch für den Hippokampus die Voraussetzungen für die geplante Analyse erfüllt (keine Hemisphäreninteraktion, keine Interaktion des Faktors *Hemisphäre* mit einem anderen Faktor). Im nächsten Schritt wurde wie geplant eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit den Zwischensubjektfaktoren *Gruppe* und *Geschlecht* und der abhängigen Variable *Hippokampus rechts* bzw. *links* durchgeführt. Die Mittelwerte, Standardabweichungen sowie die Prüfgröße und Effekte sind der Tabelle 3 auf Seite 21 zu entnehmen. Die varianzanalytischen Ergebnisse der beiden Hemisphären waren vergleichbar. Bei beiden Hippokampushemisphären wies die Kontrollgruppe das signifikant höhere Volumen auf (*Hippokampus rechts*:  $F[1;66]=13,11$ ;  $p=0,001$ ; *Hippokampus links*:  $F[1;66]=11,05$ ;  $p=0,001$ ). Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Geschlechtern sowie eine Interaktion der Faktoren *Gruppe* und *Geschlecht* ließen sich für keine der beiden Hemisphären nachweisen.

**Volumen Gesamtgehirn:** Eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit dem *Gesamtgehirnvolumen* als abhängige Variable zeigte ein signifikant höheres durchschnittliches Volumen in der Kontrollgruppe mit 1177 ml als in der MCI-Gruppe mit 1087 ml ( $F[1;66]=14,54$ ;  $p<0,001$ ). Auch hatten die Männer mit 1208 ml ein signifikant höheres Volumen als die Frauen mit 1057 ml ( $F[1;66]=41,06$ ;  $p<0,001$ ). Ein signifikanter Interaktionseffekt zwischen *Gruppe* und *Geschlecht* war nicht zu beobachten.

**Kleinhirnvolumen:** Eine zweifaktorielle Varianzanalyse zeigte, dass die Probanden der Kontrollgruppe mit 117,78 ml ein signifikant höheres Kleinhirnvolumen hatten als die Probanden der MCI-Gruppe mit 110,07 ml ( $F[1;66]=8,28$ ;  $p<0,005$ ). Auch hatten Männer mit 119,52 ml im Durchschnitt ein signifikant höheres Kleinhirnvolumen als Frauen mit 108,13 ml ( $F[1;66]=19,05$ ;  $p<0,001$ ). Eine signifikante Interaktion zwischen *Gruppe* und *Geschlecht* bestand auch hier nicht.

**Ventrikelvolumen:** Für das Ventrikelvolumen ergab sich ein signifikanter Effekt nur für den Faktor *Gruppe* ( $F[1;66]=8,96$ ;  $p=0,004$ ), wobei die MCI-Gruppe mit 30,96 ml das bedeutend größere Ventrikelvolumen gegenüber 20,47 ml in der Kontrollgruppe besaß. Weder der Faktor *Geschlecht*, noch die Interaktion zwischen *Gruppe* und *Geschlecht* waren signifikant.

### 3.1.1 Neuroanatomische Volumina nach Geschlechtern getrennt

Trotz fehlender Interaktion zwischen *Gruppe* und *Geschlecht* wurde aufgrund der für die beiden Geschlechter unterschiedlich großen Differenzen der Mittelwerte zwischen den beiden Gruppen eine für beide Geschlechter getrennte, einfaktorielle Varianzanalyse durchgeführt.

Bei den Männern zeigten sich signifikant größere Volumina in der Kontrollgruppe für die Strukturen Gesamtgehirn, Temporallappen rechts und links sowie Hippokampus links (siehe Tabelle 6). Hingegen zeigten sich für die Frauen signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen für alle untersuchten neuroanatomischen Strukturen. Bei den Frauen ließen sich größere Volumina in der Kontrollgruppe nachweisen für das Gesamtgehirn, das Kleinhirn, beide Temporallappenhemisphären sowie beide Hippokampushemisphären. Das Volumen der Ventrikel war in der Kontrollgruppe deutlich geringer.

**Tabelle 6: Gruppenunterschiede nach Geschlechtern getrennt**

Abhängige Variable	Gruppenunterschiede;	Gruppenunterschiede;
	nur Männer <sup>a</sup>	nur Frauen <sup>a</sup>
	F[1;38]	F[1;28]
<b>Volumen Gesamtgehirn</b>	4,45*	15,20**
<b>Volumen Kleinhirn</b>	1,27	17,57**
<b>Volumen Temporallappen rechts</b>	6,69*	8,19**
<b>Volumen Temporallappen links</b>	4,62*	8,16**
<b>Volumen Hippokampus rechts</b>	3,07	10,64**
<b>Volumen Hippokampus links</b>	4,80*	5,71*
<b>Ventrikelvolumen</b>	1,41	15,43**

Legende: <sup>a</sup>: F-Wert einer einfaktoriellen Varianzanalyse mit dem Faktor *Gruppe* (Mild Cognitive Impaired, Kontrollgruppe); \*: signifikanter Effekt ( $p < 0,05$ ); \*\*: hochsignifikanter Effekt ( $p < 0,01$ ).

### 3.1.2 Überprüfung möglicher konfundierender Einflussfaktoren

Eine Grundvoraussetzung für die Interpretation der varianzanalytischen Ergebnisse war, dass sich die beiden Gruppen nicht schon vor Manifestation der MCI hinsichtlich ihrer Hirnvolumina unterschieden. Da jedoch keine Daten aus dieser Zeit vorlagen, wurde anhand der MRT-Aufnahmen des Gesamtgehirns mit Hilfe eines Algorithmus ein Wert gebildet, von welchem angenommen wurde, dass er mit der Größe des Gesamtgehirns vor Auftreten der MCI korrelierte: das intrakranielle Volumen. Eine Beschreibung des Algorithmus ist dem entsprechenden Abschnitt unter Material und Methoden / Statistische Auswertung zu entnehmen.

Die Gruppen und Geschlechter wurden hinsichtlich ihres intrakraniellen Volumens verglichen. Dies geschah mit Hilfe einer zweifaktoriellen Varianzanalyse mit *Gruppe* und *Geschlecht* als unabhängigen Faktoren und dem intrakraniellen Volumen als abhängiger Variable. Tabelle 3 auf Seite 21 enthält die Mittelwerte, Standardabweichungen und Effekte dieser Berechnung. Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht signifikant in ihrem intrakraniellen Volumen, weshalb davon ausgegangen werden konnte, dass die Kontrollgruppe und die MCI-Gruppe vor Ausbruch ihrer Erkrankung identisch große Gehirne hatten. Zwischen den beiden Geschlechtern existierte ein signifikanter Unterschied. Die Männer hatten mit 1560 ml das deutlich größere intrakranielle Volumen gegenüber den Frauen mit 1369 ml ( $F[1;66]=52,87$ ;  $p < 0,001$ ).

### 3.1.3 Neuroanatomische Volumina mit Berücksichtigung des intrakraniellen Volumens als Kovariate

Die unterschiedlichen Ausgangsbedingungen zwischen den beiden Geschlechtern wurden durch die Berücksichtigung des intrakraniellen Volumens als Kovariate ausgeglichen.

Unter Berücksichtigung des intrakraniellen Volumens als Kovariate zeigte eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit *Gruppe* und *Geschlecht* als unabhängige Variable signifikante Unterschiede in allen untersuchten Gehirnstrukturen zwischen der MCI-Gruppe und der Kontrollgruppe (siehe Tabelle 7). Zwischen Männern und Frauen bestanden unter Berücksichtigung des intrakraniellen Volumens als Kovariate keine signifikanten Unterschiede mehr. Auch war keine bedeutsame Interaktion zwischen *Gruppe* und *Geschlecht* festzustellen.

**Tabelle 7: Gruppen- und Geschlechtsunterschiede unter Berücksichtigung des intrakraniellen Volumens als Kovariate**

Abhängige Variable	Gruppe <sup>a</sup>	Geschlecht <sup>a</sup>	Interaktion <sup>a</sup>
	F[1;65]	F[1;65]	F[1;65]
Volumen Gesamtgehirn	29,57 **	0,42	2,53
Volumen Kleinhirn	4,63 *	<0,01	1,75
Volumen Temporallappen rechts	10,79 **	0,01	<0,01
Volumen Temporallappen links	8,54 **	1,22	0,02
Volumen Hippokampus rechts	11,02 **	0,28	1,78
Volumen Hippokampus links	7,90 **	0,30	0,65
Ventrikelvolumen	13,68 **	0,22	1,60

Legende: <sup>a</sup>: Effekt einer zweifaktoriellen Varianzanalyse mit den Faktoren *Gruppe* (Mild Cognitive Impaired, Kontrollgruppe) und *Geschlecht* (männlich, weiblich); Kovariate: intrakranielles Volumen; \*: signifikanter Effekt ( $p < 0,05$ ); \*\*: hochsignifikanter Effekt ( $p < 0,01$ ).

**Tabelle 8: Um den Einfluss des intrakraniellen Volumens bereinigte Mittelwerte der beiden Gruppen**

Abhängige Variable	Kontrollgruppe <sup>a</sup>	MCI-Gruppe <sup>a</sup>
	MW (SD)	MW (SD)
Volumen Gesamtgehirn	1168,6 (6,2)	1118,7 (6,7)
Volumen Kleinhirn	117,0 (1,5)	112,3 (1,6)
Volumen Temporallappen rechts	77,8 (1,1)	72,5 (1,2)
Volumen Temporallappen links	76,5 (0,9)	72,8 (0,9)
Volumen Hippokampus rechts	3,52 (0,08)	3,13 (0,09)
Volumen Hippokampus links	3,46 (0,07)	3,15 (0,08)
Ventrikelvolumen	20,0 (2,3)	32,6 (2,5)

Legende: <sup>a</sup>: Geschätztes Randmittel mit intrakraniellem Volumen als Kovariate; MCI: Mild Cognitive Impaired; MW: Mittelwert in ml; SD: Standardabweichung in ml.

Die Tabelle 8 stellt die um den Einfluss des intrakraniellen Volumens bereinigten Mittelwerte dar. Daraus wird ersichtlich, dass in allen untersuchten Strukturen bis auf das

Ventrikelvolumen die Kontrollgruppe die größeren Volumina besaß. Das Ventrikelvolumen war dagegen in der MCI-Gruppe größer.

Um eine weitere Verminderung der Varianz zu erreichen, mussten die Gruppen nicht nur mit dem intrakraniellen Volumen als Kovariate verglichen, sondern auch mit Hilfe einer einfaktoriellen Varianzanalyse nach Geschlechtern getrennt analysiert werden (Free et al. 1995). Wie Tabelle 9 und 11 zu entnehmen ist, hatte bei den weiblichen Probanden die Kontrollgruppe bis auf das Volumen des linken Hippokampus in allen untersuchten Hirnstrukturen das signifikant größere Volumen. Bei den Männer zeigten sich deutlich größere Volumina in der Kontrollgruppe nur für das Gesamtgehirn ( $p=0,012$ ) sowie für den rechten Temporallappen ( $p=0,022$ ). Die um den Einfluss des intrakraniellen Volumens korrigierten Mittelwerte und Standardabweichungen (geschätztes Randmittel) sind Tabelle 10 und Tabelle 11 zu entnehmen.

**Tabelle 9: Gruppenunterschiede nach Geschlechtern getrennt; Kovariate: intrakranielles Volumen**

Abhängige Variable	Gruppenunterschiede; nur Männer <sup>a</sup>	Gruppenunterschiede; nur Frauen <sup>a</sup>
	F[1;37]	F[1;27]
Volumen Gesamtgehirn	6,93 *	32,05 **
Volumen Kleinhirn	0,17	13,44 **
Volumen Temporallappen rechts	5,75 *	5,14 *
Volumen Temporallappen links	3,65	5,83 *
Volumen Hippokampus rechts	2,61	8,00 **
Volumen Hippokampus links	3,43	3,47
Ventrikelvolumen	3,25	14,44 **

Legende: <sup>a</sup>: Effekt einer einfaktoriellen Varianzanalyse mit dem Faktor *Gruppe* (Mild Cognitive Impaired, Kontrollgruppe) und dem *intrakraniellen Volumen* als Kovariate; \*: signifikanter Effekt ( $p<0,05$ ); \*\*: hochsignifikanter Effekt ( $p<0,01$ ).

**Tabelle 10: Um den Einfluss des intrakraniellen Volumens bereinigte Mittelwerte der beiden Gruppen; nur Männer**

Abhängige Variable	Kontrollgruppe, nur Männer <sup>a</sup>	MCI-Gruppe; nur Männer <sup>a</sup>
	MW (SD)	MW (SD)
Volumen Gesamtgehirn *	1222,2 (9,9)	1187,5 (8,5)
Volumen Kleinhirn	119,9 (2,4)	118,6 (2,0)
Volumen Temporallappen rechts *	82,2 (1,6)	77,0 (1,4)
Volumen Temporallappen links	80,2 (1,4)	76,7 (1,2)
Volumen Hippokampus rechts	3,53 (0,12)	3,28 (0,10)
Volumen Hippokampus links	3,49 (0,10)	3,25 (0,08)
Ventrikelvolumen	24,2 (3,8)	33,2 (3,2)

Legende: <sup>a</sup>: Geschätztes Randmittel mit *intrakraniell*em Volumen als Kovariate; MCI: Mild Cognitive Impaired; MW: Mittelwert in ml; SD: Standardabweichung in ml.; \*: signifikanter Gruppenunterschied ( $p<0,05$ ).

**Tabelle 11: Um den Einfluss des intrakraniellen Volumens bereinigte Mittelwerte der beiden Gruppen; nur Frauen**

Abhängige Variable	Kontrollgruppe, nur Frauen <sup>a</sup>	MCI-Gruppe; nur Frauen <sup>a</sup>
	MW (SD)	MW (SD)
<b>Volumen Gesamtgehirn**</b>	1093,9 (7,3)	1026,9 (9,0)
<b>Kleinhirn**</b>	112,8 (1,5)	103,7 (1,9)
<b>Volumen Temporallappen rechts*</b>	71,9 (1,5)	66,5 (1,8)
<b>Volumen Temporallappen links*</b>	71,3 (1,0)	67,2 (1,3)
<b>Volumen Hippokampus rechts**</b>	3,49 (0,11)	2,98 (0,14)
<b>Volumen Hippokampus links</b>	3,39 (0,12)	3,04 (0,15)
<b>Ventrikelvolumen**</b>	15,1 (2,4)	30,1 (3,0)

Legende: <sup>a</sup>: Geschätztes Randmittel mit *intrakraniell*em Volumen als Kovariate; MCI: Mild Cognitive Impaired; MW: Mittelwert in ml; SD: Standardabweichung in ml.; \* :signifikanter Gruppenunterschied ( $p < 0,05$ ).

### 3.1.4 Neuroanatomische Volumina mit Berücksichtigung des Gesamtgehirnvolumens als Kovariate

Um ausschließen zu können, dass die oben geschilderten Volumenunterschiede der einzelnen Strukturen auf das unterschiedlich große Gesamtgehirn zurückzuführen sind, wurde das Gesamtgehirnvolumen als Kovariate in der Analyse berücksichtigt.

Eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit *Gruppe* und *Geschlecht* als unabhängigen Variablen sowie dem Gesamtgehirnvolumen als Kovariate ergab für den rechten Hippokampus einen hoch signifikanten Volumenunterschied zwischen der MCI-Gruppe und der Kontrollgruppe ( $F[1;65]=6,36$ ;  $p=0,014$ ). Trotz differierender Mittelwertunterschiede auch im linken Hippokampus erreichte dieser das festgelegte Signifikanzniveau von  $p=0,05$  nicht ( $F[1;65]=3,18$ ;  $p=0,079$ ). Weiterhin war das Ventrikelvolumen in den beiden Gruppen signifikant verschieden ( $F[1;65]=9,67$ ;  $p=0,003$ ). Die um den Einfluss des Gesamtgehirnvolumens korrigierten Mittelwerte der signifikanten Faktoren sowie des linken Hippokampus sind der Tabelle 13 zu entnehmen. Bei beiden *Hippokampus*hemisphären hatte die Kontrollgruppe die größeren Volumina. Das *Ventrikelvolumen* war in der MCI-Gruppe größer. Für keine der beiden Temporallappenhemisphären ließen sich signifikante Gruppenunterschiede feststellen (siehe Tabelle 12). Signifikante Volumendifferenzen zwischen Männern und Frauen ergaben sich für keine der untersuchten Strukturen. Auch war kein signifikanter Interaktionseffekt zwischen *Gruppe* und *Geschlecht* zu beobachten.

**Tabelle 12: Gruppen- und Geschlechtsunterschiede unter Berücksichtigung des Gesamtgehirnvolumens als Kovariate**

Abhängige Variable	Gruppe <sup>a</sup>	Geschlecht <sup>a</sup>	Interaktion <sup>a</sup>
	F[1;65]	F[1;65]	F[1;65]
<b>Volumen Kleinhirn</b>	0,28	0,09	0,79
<b>Volumen Temporallappen rechts</b>	1,04	<0,01	0,55
<b>Volumen Temporallappen links</b>	<0,01	0,93	0,64
<b>Volumen Hippokampus rechts</b>	6,36 *	<0,01	1,46
<b>Volumen Hippokampus links</b>	3,18	0,74	0,33
<b>Ventrikelvolumen</b>	9,67 **	0,71	1,57

Legende: <sup>a</sup>: Effekt einer zweifaktoriellen Varianzanalyse mit den Faktoren *Gruppe* (Mild Cognitive Impaired, Kontrollgruppe) und *Geschlecht* (männlich, weiblich); Kovariate: Volumen Gesamtgehirn; \*: signifikanter Effekt ( $p < 0,05$ ); \*\*: hochsignifikanter Effekt ( $p < 0,01$ ).

**Tabelle 13: Um den Einfluss des Gesamtgehirnvolumens bereinigte Mittelwerte der beiden Gruppen**

Abhängige Variable	Kontrollgruppe <sup>a</sup>	MCI-Gruppe <sup>a</sup>
	MW (SD)	MW (SD)
<b>Volumen Hippokampus rechts *</b>	3,49 (0,08)	3,17 (0,09)
<b>Volumen Hippokampus links</b>	3,41 (0,07)	3,21 (0,08)
<b>Ventrikelvolumen **</b>	19,9 (2,5)	32,0 (2,8)

Legende: <sup>a</sup>: Geschätztes Randmittel mit *Gesamtgehirn* als Kovariate; MCI: Mild Cognitive Impaired; MW: Mittelwert in ml; SD: Standardabweichung in ml; \*: signifikanter Gruppenunterschied ( $p < 0,05$ ); \*\*: hochsignifikanter Gruppenunterschied ( $p < 0,01$ ).

Wie schon bei der varianzanalytischen Auswertung der neuroanatomischen Strukturen ohne Kovariate wurden trotz fehlender signifikanter Interaktion die neuroanatomischen Daten mit dem Gesamtgehirn als Kovariate für die Geschlechter getrennt analysiert. Die Ergebnisse einer einfaktoriellen Varianzanalyse unter Berücksichtigung des Gesamtgehirnvolumens als Kovariate sind der Tabelle 14 zu entnehmen. Die Tabelle 15 stellt die um den Einfluss des Gesamtgehirns korrigierten Mittelwerte für die signifikant differierenden Strukturen dar. Die Analyse ergab für die Männer keine signifikanten Unterschiede zwischen der MCI-Gruppe und der Kontrollgruppe. Bei den weiblichen Probanden hatte die Kontrollgruppe das signifikant größere *Kleinhirnvolumen* ( $F[1;27]=7,13$ ;  $p=0,013$ ). Auch der *rechte Hippokampus* war in der Kontrollgruppe größer, allerdings erreichte die Differenz nicht das festgelegte Signifikanzniveau von  $p=0,05$  ( $F[1;27]=3,14$ ;  $p=0,088$ ). Das *Ventrikelvolumen* war dagegen in der MCI-Gruppe deutlich größer ( $F[1;27]=5,73$ ;  $p=0,011$ ). Die um den Einfluss des Gesamtgehirnvolumens korrigierten Mittelwerte (geschätztes Randmittel) der signifikanten Effekte sowie des rechten Hippokampus entnehmen Sie bitte Tabelle 15.

**Tabelle 14: Gruppenunterschiede nach Geschlechtern getrennt; Kovariate: Gesamtgehirnvolumen**

Abhängige Variable	Gruppenunterschiede nur Männer <sup>a</sup>	Gruppenunterschiede nur Frauen <sup>a</sup>
	F[1;37]	F[1;27]
<b>Volumen Kleinhirn</b>	0,36	7,13 *
<b>Volumen Temporallappen rechts</b>	1,95	<0,01
<b>Volumen Temporallappen links</b>	0,30	<0,01
<b>Volumen Hippokampus rechts</b>	1,54	3,14
<b>Volumen Hippokampus links</b>	1,78	0,53
<b>Ventrikelvolumen</b>	2,25	7,53 *

Legende: <sup>a</sup>: Effekt einer einfaktoriellen Varianzanalyse mit dem Faktor *Gruppe* (Mild Cognitive Impaired, Kontrollgruppe); <sup>n.s.</sup>: nicht signifikant; \*: signifikanter Effekt ( $p < 0,05$ ).

**Tabelle 15: Um den Einfluss des Gesamtgehirnvolumens bereinigte Mittelwerte der beiden Gruppen; nur Frauen**

Abhängige Variable	Kontrollgruppe nur Frauen <sup>a</sup>	MCI-Gruppe nur Frauen <sup>a</sup>
	MW (SD)	MW (SD)
<b>Volumen Kleinhirn *</b>	112,4 (1,7)	104,3 (2,2)
<b>Ventrikelvolumen *</b>	15,9 (2,6)	28,8 (3,4)

Legende: <sup>a</sup>: Geschätztes Randmittel mit *Gesamtgehirn* als Kovariate; MCI: Mild Cognitive Impaired; MW: Mittelwert in ml; SD: Standardabweichung in ml; \*: signifikanter Gruppenunterschied ( $p < 0,05$ ).

### 3.2 Vergleich der Gruppen hinsichtlich ihrer neuropsychologischen Testergebnisse

Tabelle 16 auf Seite 31 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen der einzelnen Tests nach Geschlecht und Gruppenzugehörigkeit unterteilt. Gruppen- bzw. Geschlechtsunterschiede sowie eine mögliche Interaktion zwischen diesen wurden mit Hilfe einer zweifaktoriellen Varianzanalyse überprüft, deren Ergebnisse auch in der Tabelle 16 dargestellt sind. Die detaillierten p-Werte sind Tabelle 23 in Anhang zu entnehmen.

Die Kontrollgruppe schnitt in allen durchgeführten Tests deutlich besser ab als die MCI-Gruppe. Die entsprechenden p-Werte waren dabei  $p < 0,001$ . Zwischen den Geschlechtern existierten signifikante Unterschiede der Testleistung hingegen nur für die Tests *WMS-R, Logical Memory I* ( $F[1;66]=7,97$ ;  $p=0,006$ ) und *WMS-R, Logical Memory II* ( $F[1;66]=4,89$ ;  $p=0,03$ ). Die Frauen schnitten bei diesen Tests signifikant besser ab. Eine Interaktion zwischen *Gruppe* und *Geschlecht* bestand bei keinem der durchgeführten Tests.

**Tabelle 16: Vergleich der neuropsychologischen Testleistungen; Mittelwerte, Standardabweichungen und Effekte**

	Kontrollgruppe		MCI		Gruppe <sup>a</sup>	Geschlecht <sup>a</sup>	Interaktion <sup>a</sup>
	männlich (N=17)	weiblich (N=18)	männlich (N=23)	weiblich (N=12)			
	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	F[1;66]	F[1;66]	F[1;66]
<b>WMS-R, LM I</b>	27,7 (1,7)	33,5 (1,7)	22,0 (1,5)	26,2 (2,1)	13,95 **	7,97 **	0,20
<b>WMS-R, LM II</b>	23,9 (2,0)	28,7 (1,9)	17,4 (1,7)	21,4 (2,3)	11,88 **	4,89 *	0,05
<b>WMS-R, VR I</b>	37,1 (1,2)	37,9 (1,2)	32,7 (1,1)	32,7 (1,5)	15,06 **	0,08	0,12
<b>WMS-R, VR II</b>	36,6 (2,4)	34,8 (2,3)	24,5 (2,0)	22,6 (2,8)	26,06 **	0,59	<0,01
<b>HAWIE-R, Gesamt-IQ</b>	126,4 (4,2)	123,4 (4,0)	111,9 (3,6)	107,7 (5,0)	12,92 **	0,72	0,02

Legende: MCI: Mild Cognitive Impaired; MW: Mittelwert in ml; SD: Standardabweichung in ml; *WMS-R, LM*: Wechsler Memory Scale-Revised, Logical Memory; *WMS-R, VR*: Wechsler Memory Scale-Revised, Visual Reproduction; *HAWIE-R*: Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene / Revision; <sup>a</sup>: Effekt einer zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Faktor *Gruppe* (Mild Cognitive Impaired, Kontrollgruppe) und *Geschlecht* (männlich, weiblich); \*: signifikanter Effekt ( $p < 0,05$ ); \*\*: hochsignifikanter Effekt ( $p < 0,01$ ); die detaillierten p-Werte sind Tabelle 23 zu entnehmen.

### 3.3 Neuropsychologische Daten nach Geschlechtern getrennt

Bei der Auswertung der neuropsychologischen Tests war keine signifikante Interaktion zwischen den Faktoren *Gruppe* und *Geschlecht* zu beobachten. Jedoch wurde aufgrund der für beide Geschlechter unterschiedlich starken Mittelwertdifferenzen zwischen den Gruppen eine für beide Geschlechter getrennte, einfaktorielle Varianzanalyse durchgeführt (siehe Tabelle 17). Die Mittelwerte und Standardabweichungen der Analyse sind Tabelle 16 auf Seite 31 zu entnehmen. Bei den Männern erreichte in allen durchgeführten Tests die Kontrollgruppe die signifikant höhere Punktzahl (*WMS-R, Logical Memory I*:  $F[1;38]=7,35$   $p=0,010$ ; *WMS-R, Logical Memory II*:  $F[1;38]=6,85$   $p=0,013$ ; *WMS-R, Visual Reproduction I*:  $F[1;38]=6,03$ ;  $p=0,019$ ; *WMS-R, Visual Reproduction II*:  $F[1;38]=15,29$ ;  $p < 0,001$ ; *HAWIE-R, geschätzter Gesamt-IQ*:  $F[1;38]=6,22$ ;  $p=0,017$ ).

Auch für die Frauen ergab sich ein signifikant besseres Abschneiden der Kontrollgruppe gegenüber der MCI-Gruppe für alle durchgeführten Tests (*WMS-R, Logical Memory I*:  $F[1;28]=6,43$ ;  $p=0,017$ ; *WMS-R, Logical Memory II*:  $F[1;28]=5,12$ ;  $p=0,032$ ; *WMS-R, Visual Reproduction I*:  $F[1;28]=11,12$ ;  $p=0,002$ ; *WMS-R, Visual Reproduction II*:  $F[1;28]=11,33$ ;  $p=0,002$ ; *HAWIE-R, geschätzter Gesamt-IQ*:  $F[1;28]=7,34$ ;  $p=0,011$ ).

**Tabelle 17: Gruppenunterschiede in den neuropsychologischen Testleistungen nach Geschlechtern getrennt**

Abhängige Variable	Gruppenunterschiede nur Männer <sup>a</sup>	Gruppenunterschiede nur Frauen <sup>a</sup>
	F[1;38]	F[1;28]
WMS-R, Logical Memory I	7,35 *	6,43 *
WMS-R, Logical Memory II	6,85 *	5,12 *
WMS-R, Visual Reproduction I	6,03 *	11,12 **
WMS-R, Visual Reproduction II	15,29 **	11,33 **
HAWIE-R, geschätzter Gesamt-IQ	6,22 *	7,34 *

Legende: <sup>a</sup>: Effekt einer einfaktoriellen Varianzanalyse mit dem Faktor *Gruppe* (Mild Cognitive Impaired, Kontrollgruppe); *WMS-R*: Wechsler Memory Scale-Revised; *HAWIE-R*: Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene / Revision; \*: signifikanter Effekt ( $p < 0,05$ ); \*\*: hochsignifikanter Effekt ( $p < 0,01$ ).

### **3.4 Korrelative Analyse der neuropsychologischen und neuroanatomischen Daten**

Da sowohl zwischen den beiden Geschlechtern als auch zwischen den beiden Gruppen große Unterschiede im Volumen der einzelnen Strukturen bestanden, wurde die korrelative Analyse nach Gruppen und Geschlechtern getrennt durchgeführt. Die Tabellen 18 bis 21 zeigen die Korrelationen zwischen den neuroanatomischen Strukturen und den durchgeführten neuropsychologischen Tests.

In allen Gruppen lagen Korrelationen  $r > 0,3$  vor, wobei jedoch die geringe Gruppengröße zu berücksichtigen ist, welche vermutlich dazu führte, dass die Korrelationen häufig nicht signifikant wurden.

In der Kontrollgruppe der Frauen zeigte sich eine signifikante Korrelation nur zwischen dem *WMS-R Visual Reproduction II* und dem *Ventrikelvolumen* ( $r = -0,50$ ;  $p = 0,036$ ). In der MCI-Gruppe der Frauen ließ sich dieser Effekt nicht mehr nachweisen, hier korrelierte keiner der durchgeführten neuropsychologischen Tests mit einer bestimmten Gehirnstruktur signifikant.

Bei den Männern zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. In der Kontrollgruppe liessen sich keine signifikanten Korrelationen zwischen den neuropsychologischen Tests und den Gehirnstrukturen zeigen.

In der MCI-Gruppe hingegen existierten mehrere signifikante Korrelationen zwischen den neuropsychologischen Tests und den Gehirnstrukturen. Der Test *WMS-R Logical Memory I*

korrelierte signifikant mit dem rechten Temporallappen ( $r=0,41$ ). Der Test *WMS-R Visual Reproduction II* korrelierte positiv mit den beiden Hippokampi ( $r=0,55$ ;  $r=0,58$ ).

Betrachtet man das Verteilungsmuster der Korrelationen unabhängig vom erreichten Signifikanzniveau, so fällt auf, dass bei den Frauen in beiden Gruppen vor allem eine Korrelation zwischen dem rechten Temporallappen und den Tests *WMS-R Logical Memory I & II* bestehen ( $r =0,37$  bis  $r=0,44$ ). Der linke Temporallappen korreliert mit dem *WMS-R Logical Memory I & II* hingegen nur in der Kontrollgruppe, nicht jedoch in der MCI-Gruppe. Dafür fällt auf, dass in der MCI-Gruppe der Frauen beide Hippokampushemisphären mit allen durchgeführten Tests des WMS-R korrelieren, was sie in der Kontrollgruppe nicht taten.

Bei den Männern zeigt sich ein ähnliches Bild wie bei den Frauen. Auch hier findet sich in der MCI-Gruppe eine Korrelation zwischen dem rechten Temporallappen und den Tests *WMS-R Logical Memory I & II*, nicht jedoch in der Kontrollgruppe. Auch beide Hippokampushemisphären korrelieren in der MCI-Gruppe auffallend mit den Tests des WMS-R, was in der Kontrollgruppe noch nicht so ausgeprägt war.

Zusammenfassend kann man feststellen, dass in den MCI-Gruppen die Korrelationen deutlich stärker ausfielen als in den Kontrollgruppen, insbesondere zeigten in den MCI-Gruppen die beiden Hippokampushemisphären eine auffallende Korrelation mit den neuropsychologischen Tests des WMS-R.

**Tabelle 18: Korrelation der neuropsychologischen Tests mit den neuroanatomischen Volumina, Kontrollgruppe, nur Frauen (n=18)**

	<b>Gesamtgehirn</b>	<b>Kleinhirn</b>	<b>Temp. re.</b>	<b>Temp. li.</b>	<b>Hipp. re.</b>	<b>Hipp. li.</b>	<b>Ventrikel</b>
	r	r	r	r	r	r	r
<b>WMS-R, LM I</b>	0,27	-0,25	0,42	0,43	0,09	0,13	-0,14
<b>WMS-R, LM II</b>	0,12	-0,02	0,37	0,32	-0,01	-0,06	-0,11
<b>WMS-R, VR I</b>	-0,16	0,03	0,09	-0,04	-0,18	-0,36	-0,04
<b>WMS-R, VR II</b>	0,07	-0,17	0,19	0,02	-0,01	-0,13	-0,50 *
<b>HAWIE-R, Gesamt-IQ</b>	-0,23	-0,19	0,06	-0,24	-0,22	-0,42	0,24

Legende: Temp. re./li.: Temporallappen rechts/links; Hipp. re./li.: Hippokampus rechts/links; r: Korrelation nach Pearson (zweiseitig); WMS-R LM: Wechsler Memory Scale Revised - Logical Memory; WMS-R VR: Wechsler Memory Scale Revised - Visual Reproduction; HAWIE-R: Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene - revidierte Fassung; \*: signifikanter Effekt ( $p<0,05$ ); detaillierte p-Werte sind der Tabelle 24 im Anhang zu entnehmen.

**Tabelle 19: Korrelation der neuropsychologischen Tests mit den neuroanatomischen Volumina, MCI, nur Frauen (n=12)**

	Gesamtgehirn	Kleinhirn	Temp. re.	Temp. li.	Hipp. re.	Hipp. li.	Ventrikel
	r	r	r	r	r	r	r
WMS-R, LM I	0,23	-0,03	0,41	0,11	0,31	0,32	0,02
WMS-R, LM II	0,29	-0,14	0,44	0,13	0,42	0,33	0,07
WMS-R, VR I	-0,36	-0,16	-0,11	-0,49	0,48	0,35	-0,25
WMS-R, VR II	-0,28	-0,31	0,12	-0,26	0,54	0,36	-0,25
HAWIE-R, Gesamt-IQ	-0,02	-0,03	-0,08	-0,05	0,18	0,26	-0,29

Legende: Temp. re./li.: Temporallappen rechts/links; Hipp. re./li.: Hippokampus rechts/links; r: Korrelation nach Pearson (zweiseitig); WMS-R LM: Wechsler Memory Scale Revised - Logical Memory; WMS-R VR: Wechsler Memory Scale Revised - Visual Reproduction; HAWIE-R: Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene - revidierte Fassung; detaillierte p-Werte sind der Tabelle 25 im Anhang zu entnehmen.

**Tabelle 20: Korrelation der neuropsychologischen Tests mit den neuroanatomischen Volumina, Kontrollgruppe, nur Männer (n=17)**

	Gesamtgehirn	Kleinhirn	Temp. re.	Temp. li.	Hipp. re.	Hipp. li.	Ventrikel
	r	r	r	r	r	r	r
WMS-R, LM I	0,30	0,30	0,26	0,14	0,06	0,32	-0,19
WMS-R, LM II	0,27	0,22	0,15	0,11	0,27	0,47	-0,19
WMS-R, VR I	0,23	0,30	0,26	0,31	-0,03	0,09	-0,07
WMS-R, VR II	0,24	0,24	0,31	0,35	-0,07	0,03	-0,12
HAWIE-R, Gesamt-IQ	0,18	0,20	0,27	0,29	-0,29	0,02	-0,07

Legende: Temp. re./li.: Temporallappen rechts/links; Hipp. re./li.: Hippokampus rechts/links; r: Korrelation nach Pearson (zweiseitig); WMS-R LM: Wechsler Memory Scale Revised - Logical Memory; WMS-R VR: Wechsler Memory Scale Revised - Visual Reproduction; HAWIE-R: Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene - revidierte Fassung; detaillierte p-Werte sind der Tabelle 26 im Anhang zu entnehmen.

**Tabelle 21: Korrelation der neuropsychologischen Tests mit den neuroanatomischen Volumina, MCI, nur Männer (n=23)**

	Gesamtgehirn	Kleinhirn	Temp. re.	Temp. li.	Hipp. re.	Hipp. li.	Ventrikel
	r	r	r	r	r	r	r
WMS-R, LM I	0,18	-0,10	0,41*	0,34	0,37	0,41	-0,33
WMS-R, LM II	0,10	-0,03	0,33	0,27	0,38	0,38	-0,38
WMS-R, VR I	0,02	0,01	-0,06	0,01	0,11	0,20	-0,07
WMS-R, VR II	0,07	-0,28	0,16	0,22	0,55**	0,58**	-0,38
HAWIE-R, Gesamt-IQ	-0,01	-0,09	0,12	0,02	0,22	0,04	-0,15

Legende: Temp. re./li.: Temporallappen rechts/links; Hipp. re./li.: Hippokampus rechts/links; r: Korrelation nach Pearson (zweiseitig); WMS-R LM: Wechsler Memory Scale Revised - Logical Memory; WMS-R VR: Wechsler Memory Scale Revised - Visual Reproduction; HAWIE-R: Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene - revidierte Fassung; \*: signifikanter Effekt ( $p < 0,05$ ); \*\*: hochsignifikanter Effekt ( $p < 0,01$ ); detaillierte p-Werte sind der Tabelle 27 im Anhang zu entnehmen.

## **4 Diskussion**

### ***4.1 Neuroanatomische Volumendifferenzen zwischen den beiden Geschlechtern***

Über ein kleineres Gesamtgehirnvolumen bei Frauen im Vergleich zu Männern wurde erstmals 1892 berichtet (Marshall 1892). Im Laufe der Zeit wurde diese Beobachtung mehrmals bestätigt. Erstmals in vivo anhand von MRT-Aufnahmen nachgewiesen werden konnte dies 1991 (Gur et al. 1991). Gur et al. zeigten, dass das männliche Gehirn durchschnittlich 91 ml und das Ventrikelvolumen 20 ml größer ist als das von Frauen.

Auch in der vorliegenden Studie hatten Männer das größere Gesamtgehirnvolumen. Um die unterschiedlichen Ausgangsbedingungen zu relativieren, wurde in der statistischen Analyse das intrakranielle Volumen als Kovariate mitgeführt.

Dieser Geschlechtereffekt setzte sich auch in die kleineren Strukturen fort. Das Kleinhirn sowie die Temporallappen waren bei den Männern signifikant größer. Das Hippokampusvolumen differierte zwischen den beiden Geschlechtern nicht signifikant ( $p=0,125$  und  $p=0,138$ ). Dies ist vermutlich auf das im Vergleich zum Gesamtgehirn relativ kleine Volumen des Hippokampus bei gleichbleibender Größe des Messfehlers zurückzuführen, wodurch ein Effekt bei dieser Gruppengröße nicht nachweisbar war. Auch das Ventrikelvolumen als Maß der Atrophie der inneren Hirnstrukturen unterschied sich nicht signifikant bei beiden Geschlechtern.

Hypothese 1a lautet: Die zu untersuchenden Hirnstrukturen haben bei Männern größere Volumina als bei Frauen.

Die Hypothese ist bestätigt für die Strukturen Gesamtgehirn, Kleinhirn sowie für die beiden Temporallappenhemisphären. Für die Hippokampushemisphären fand sich zwar auch ein Volumenunterschied, dieser war jedoch nicht signifikant. Die Bestätigung der Hypothese 1 für das Gesamtgehirn führte dazu, dass in den folgenden Analysen das intrakranielle Volumen als Kovarianz berücksichtigt wurde, um die unterschiedlichen Ausgangsbedingungen auszugleichen.

### ***4.2 Neuroanatomische Volumendifferenzen zwischen den beiden Gruppen***

#### **Intrakranielles Volumen**

Wie schon im Methodenteil beschrieben, wurde das intrakranielle Volumen durch die Software mit Hilfe eines Algorithmus bestimmt. Anhand des intrakraniellen Volumens, welches unabhängig von einer Atrophie des Gesamtgehirns ist (Kaye et al. 1997, Visser et al.1999),

konnte überprüft werden, ob sich die Gruppen in ihren Ausgangsbedingungen, d.h. in der Größe ihrer Gehirne vor dem Beginn einer eventuellen Atrophie, unterscheiden haben. Da in der vorliegenden Studie keine signifikanten intrakraniellen Volumenunterschiede zwischen der Kontrollgruppe und der MCI-Gruppe existierten, konnten wir davon ausgehen, dass auch keine prämorbiditen Größenunterschiede der Gehirne zwischen den beiden Gruppen bestanden haben.

Wie auch schon in anderen Studien (Wolf et al. 2004), war in der vorliegenden Studie jedoch ein signifikanter Volumenunterschied zwischen den beiden Geschlechtern nachzuweisen, wobei die Männer das deutlich größere Volumen besaßen. Indem man das intrakranielle Volumen als Kovariate einführte, liessen sich die Volumina der einzelnen Hirnstrukturen zwischen den beiden Geschlechtern vergleichen (Jack et al. 1989). Ein weiterer positiver Effekt einer Korrektur der Daten anhand des intrakraniellen Volumens zeigte sich in der verminderten Varianz der übrigen Volumina (Free et al. 1995).

### **Gesamtgehirn**

Beim Vergleich der beiden Gruppen wurde bei der MCI-Gruppe eine Atrophie des Gesamtgehirns festgestellt. Auch das Ventrikelvolumen als Maß der inneren Atrophie war bei der MCI-Gruppe signifikant größer. Dies widerspricht bisherigen Studien, welche bei MCI-Patienten keine Atrophie des Gesamtgehirns oder eine Erweiterung der Ventrikelräume feststellen konnten (Killiany et al. 2000, Förstl et al. 1995). Die vorherrschende Meinung ist, dass eine Atrophie des Gesamtgehirns den Wechsel von MCI zu einer Demenz vom Alzheimer-Typ kennzeichnet (Wolf et al. 2004). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit lassen nun darauf schließen, dass eine Atrophie des Gesamtgehirns schon in einem deutlich früheren Stadium der Erkrankung auftritt. Aufgrund der unterschiedlich großen Gehirne von Männern und Frauen schien es sinnvoll, beide Geschlechter getrennt zu begutachten. Bei beiden Geschlechtern fand sich eine signifikante Atrophie des Gesamtgehirns in der MCI-Gruppe, welche bei den Frauen allerdings stärker ausgeprägt war als bei den Männern.

Schon 1991 zeigten Gur et al. eine deutlich negative Korrelation des Alters mit dem Gehirnvolumen, allerdings war dieser Effekt nur für die Männer signifikant (Gur et al. 1991). Ein ähnliches Ergebnis liefert unter anderem eine Studie von Xu et al. aus dem Jahr 2000, welche zeigte, dass bei Männern das Gehirn im Alter stärker atrophiert als bei Frauen (Xu et al. 2000, Yue et al. 1997). Gur et al. vermuteten damals einen protektiven Einfluss weiblicher Hormone. Bewiesen werden konnte dies, zumindest für die Hippokampi, durch eine Studie von Eberling et al., welche im Jahr 2002 die Hippokampi von Frauen unter Östrogensatztherapie

mit den Hippokampi von Frauen ohne Östrogeneinnahme und Männern verglich. Die Frauen unter Östrogen Therapie hatten dabei die deutlich größeren Hippokampi (Eberling et al. 2002).

### **Kleinhirn**

Es existieren verschiedene Studien bezüglich einer möglichen Kleinhirnatrophie mit zunehmendem Alter, welche auch zu unterschiedlichen Resultaten gelangten. So fanden Rhyu et al. 1999 heraus, dass das Kleinhirnvolumen nicht negativ mit dem Alter korreliert (Rhyu et al. 1999). Dem widerspricht eine Studie von Xu et al., welche zumindest bei Männern einen deutlichen Volumenverlust des Kleinhirns im Alter festgestellt hat (Xu et al. 2000).

Auch nicht abschließend geklärt ist die Frage, ob es bei Patienten mit einer Demenz vom Alzheimer-Typ (AD) zu einer verstärkten Kleinhirnatrophie kommt. Pantel et al. konnten 1998 eine signifikante Atrophie des Kleinhirns bei AD-Patienten (n=22) im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe (n=13) nachweisen (Pantel et al. 1998). Karas et al. verglichen 2002 die Kleinhirnvolumina von 52 AD-Patienten mit denen von 52 gesunden Kontrollprobanden und fanden keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Kleinhirnvolumens (Karas et al. 2004). Trotz ausgiebiger Literaturrecherche konnte keine Studie gefunden werden, welche sich mit dem Kleinhirnvolumen bei MCI befasst. Die vorliegende Studie ist somit die erste, welche einen möglichen Zusammenhang untersuchte. In der vorliegenden Studie zeigte die MCI-Gruppe eine deutliche Volumenreduktion des Kleinhirns. Dieser Effekt galt allerdings nur für die Frauen, bei den Männern konnte kein signifikanter Unterschied im Kleinhirnvolumen zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Rechnet man den Einfluss der Gesamtgehirnatrophie aus den Ergebnissen heraus, so zeigte sich, dass die Atrophie des Kleinhirns überproportional zum Gesamtgehirn verlief. Ob sich dieser Parameter als Test eignet, ist in zukünftigen Studien zu untersuchen. Sicherlich verdient das Kleinhirn bei Studien über MCI / AD eine genauere Betrachtung, als es bislang der Fall war.

### **Temporallappen**

In der vorliegenden Studie wurden zunächst die beiden Temporallappenhemisphären auf mögliche Unterschiede untersucht. Zwar ist der rechte Temporallappen in beiden Gruppen etwas größer als der linke, diese Differenz war jedoch nicht signifikant. Andere Studien konnten jedoch eine signifikante rechts-größer-links-Differenz des Temporallappens nachweisen (Jack et al. 1989, Xu et al. 2000). Es existieren bislang nur wenige, zudem widersprüchliche Studien, welche das Temporallappenvolumen bei MCI untersuchen. Leon et al. verglichen retrospektiv die Atrophierate des Temporallappens einer gesunden

Kontrollgruppe (n=32) mit einer gesunden Kontrollgruppe deren Probanden nach 6 Jahren eine MCI entwickelt haben (n=13) (de Leon et al. 2004). Anhand der jährlichen Atrophierate des Temporallappens konnte er die beiden Gruppen mit einer Wahrscheinlichkeit von  $p < 0,001$  unterscheiden. Eine andere Studie zeigte bei Probanden mit MCI einen signifikanten Verlust an grauer Substanz im Temporallappen im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe (Karas et al. 2004). Dem widerspricht eine Studie aus dem Jahr 1999, welche keine signifikanten Unterschiede im Temporallappenvolumen zwischen MCI- und Kontrollprobanden feststellen konnte (Visser et al. 1999). Temporallappenatrophien fand man außer bei Patienten mit MCI oder Alzheimer-Demenz auch bei Patienten mit einer Borderline-Persönlichkeitsstörung (Irle et al. 2005).

In der vorliegenden Studie fiel auf, dass die Temporallappen beider Hemisphären in der MCI-Gruppe signifikant kleiner waren als in der Kontrollgruppe. Untersuchte man die Gruppen nach Geschlechtern getrennt, so war bei beiden Geschlechtern das Temporallappenvolumen in der MCI-Gruppe signifikant geringer, bei den Frauen war dieser Effekt allerdings deutlich stärker ausgeprägt als bei den Männern.

Unter Berücksichtigung des intrakraniellen Volumens als Kovariate ließ sich bei den Männern nur noch für den rechten Temporallappen ein signifikant kleineres Volumen in der MCI-Gruppe nachweisen. Der linke Temporallappen erreichte das festgelegte Signifikanzniveau von  $p \leq 0,05$  nicht ( $p = 0,064$ ). Bei den Frauen waren sowohl ohne, als auch mit Berücksichtigung des intrakraniellen Volumens als Kovariate beide Temporallappenhemisphären in der Kontrollgruppe deutlich größer (Kovariate : *intrakranielles Volumen*; rechts  $p = 0,032$ ; links  $p = 0,023$ ). Für beide Geschlechter galt, dass das Ausmaß der Atrophie in beiden Hemisphären nicht signifikant verschieden war, also keine signifikante Interaktion zwischen Hemisphäre und Gruppe in einer dreifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung vorlag.

Um den Einfluss der Gesamtgehirnatrophie aus den Volumina der Substrukturen herauszurechnen, wurde anstatt des intrakraniellen Volumens als Kovariate das Gesamtgehirnvolumen berücksichtigt. Dies zeigte, dass bei beiden Geschlechtern das Ausmaß der Atrophie der Temporallappen der des Gesamtgehirns entsprach.

### **Hippokampi**

Erstmals beschrieben wurden pathologische Veränderungen im Hippokampus von Alzheimer-Erkrankten 1984 (Hyman et al. 1984). Spätestens seit Braak und Braak 1991 die neuropathologischen Veränderungen bei Alzheimer-Demenz in sechs Stufen unterteilten, wonach die ersten Veränderungen ausgehend vom entorhinalen Kortex auf den Hippokampus

übergreifen, konzentrierte sich die Forschung auf diese Strukturen (Braak H und Braak E 1991). Studien, welche das Volumen des Hippokampus bei Alzheimer-Demenz untersuchten, zeigten signifikante Volumenminderungen bei AD-Erkrankten im Vergleich zu gesunden Probanden sowie zu MCI-Probanden (Laakso et al. 1998, de Santi et al. 2001, Wolf et al. 2004, Hsu et al. 2002). Auch zum Hippokampusvolumen bei MCI existieren viele Studien (de Santi et al. 2001, Wolf et al. 2004, Pennanen et al. 2004). Bis auf eine Ausnahme (Laakso et al. 1998) zeigten sie ein deutlich reduziertes Volumen beider Hippokampushemisphären bei Probanden mit MCI im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden. Retrospektive Studien, in welchen die Konversion von MCI zu AD beobachtet wurde, zeigten, dass anhand des Hippokampusvolumens die Konversion zu AD vorausgesagt werden kann (Visser et al. 2002, Kaye et al. 1997, deToledo-Morrell et al. 2004). In der Mehrzahl der Studien war die Atrophie auf beiden Seiten in etwa gleich stark ausgeprägt. Nur in einer Studie war die rechte Hippokampushemisphäre stärker betroffen als die linke (Mega et al. 2002). Außer bei MCI und Alzheimer-Demenz wurde auch bei Patienten mit posttraumatischer Belastungsstörung (Irle et al. 2005, Bremner et al. 1997) und bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) (Koschak und Irle 2005) über eine signifikante Reduktion des Hippokampusvolumens berichtet. Ob jedoch Patienten mit einer posttraumatischen Belastungsstörung oder KHK später eine Demenz entwickeln, ist bislang nicht ausreichend untersucht.

In der vorliegenden Studie wurden zunächst die beiden Hippokampushemisphären auf eventuelle Seitendifferenzen untersucht. Zwar war der rechte Hippokampus durchschnittlich etwas größer als der linke, dieser Effekt wurde jedoch nicht signifikant. Bei den Männern beträgt das Volumen des linken Hippokampus 99% des rechten Hippokampus. Bei den Frauen ist der Effekt stärker, hier beträgt das Hippokampusvolumen links 97,7% im Vergleich zur rechten Seite. Bisherige Studien zu dieser Thematik zeigten unterschiedliche Ergebnisse. Für eine Rechts-größer-links-Differenz spricht jedoch eine Metaanalyse von 82 Studien mit insgesamt 3564 gesunden Kontrollprobanden, in welcher gezeigt werden konnte, dass der rechte Hippokampus signifikant größer ist als der linke ( $p < 0,001$ ) (Pedraza et al. 2004). In der Studie betrug das Volumen des linken Hippokampus 97,33% des Volumens der rechten Seite. In der vorliegenden Studie konnte also eine rechts-größer-links-Differenz nicht bewiesen werden, es war jedoch ein Trend in diese Richtung abzusehen.

Hypothese 1b lautet: Die bilateral angelegten Strukturen Temporallappen und Hippokampus sind auf beiden Seiten gleich groß.

Diese These kann nur unter Vorbehalt bestätigt werden. Sowohl für die Temporallappen als auch für die Hippokampi fand sich eine Volumendifferenz rechts-größer-links. Im Gegensatz zu anderen Studien mit größeren Probandenzahlen (s.o.) wurde dieser Effekt in der vorliegenden Studie jedoch nicht signifikant.

Beide Hemisphären waren in der Kontrollgruppe deutlich größer als in der MCI-Gruppe. Zwischen den beiden Geschlechtern existierten keine Größenunterschiede der Hippokampi. Die nach Geschlechtern getrennte Analyse zeigte bei den Frauen einen signifikanten Gruppenunterschied für beide Hippokampushemisphären, wobei die Kontrollgruppe die größeren Hippokampi besaß (*Hipp. rechts*  $p=0,003$ ; *Hipp. links*  $p=0,024$ ). Bei den Männern war nur der linke Hippokampus in der Kontrollgruppe signifikant größer ( $p=0,035$ ).

Auch nach Berücksichtigung des intrakraniellen Volumens als Kovariate lassen sich zwischen den Geschlechtern keine signifikanten Größenunterschiede feststellen, wie auch schon ohne Kovariate hatte im Gruppenvergleich die Kontrollgruppe die deutlich größeren Hippokampi (*Hipp. rechts*  $p=0,001$ ; *Hipp. links*  $p=0,007$ ). Die anschließende nach Geschlechtern getrennte Analyse der Daten ergab für die Männer keinen signifikanten Größenunterschied mehr, bei den Frauen hingegen war der rechte Hippokampus in der Kontrollgruppe deutlich größer ( $p=0,009$ ). Auffallend war, dass sich der "rechts-größer-links" Effekt der Kontrollgruppe in der MCI-Gruppe umgekehrt hatte. In der MCI-Gruppe der Frauen war der linke Hippokampus größer als der rechte. Dieser Effekt kam dadurch zustande, dass der rechte Hippokampus ein wenig stärker atrophiert war als der linke. In der MCI-Gruppe der Frauen war das Volumen des rechten Hippokampus um 14,6 % kleiner als das Volumen des Hippokampus der Kontrollgruppe. Für den linken Hippokampus betrug diese Differenz hingegen nur 10,3 %.

Um zu sehen, ob die Atrophie der Hippokampi der des Gesamtgehirns entspricht, wurde das Gesamtgehirnvolumen als Kovariate berücksichtigt. Dabei ließ sich ein signifikanter Gruppenunterschied nur für den rechten Hippokampus nachweisen, wobei die Kontrollgruppe das größere Hippokampusvolumen aufwies ( $p=0,014$ ).

Die nach Geschlechtern getrennte Untersuchung zeigte bei keinem Geschlecht signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen, so dass man davon ausgehen kann, dass die in der vorherigen Analyse gezeigten Gruppenunterschiede bei den Frauen für den rechten Hippokampus nicht überproportional zum Gesamtgehirn ausfallen.

### **Ventrikelvolumen**

Es ist bekannt, dass das Ventrikelvolumen mit dem Alter zunimmt. Blatter et al. haben 1995 eine signifikante Korrelation zwischen Alter und Ventrikelvolumen von  $r=0,46$  für Männer und  $r=0,22$  für Frauen festgestellt (Blatter et al. 1995). Neuere Studien haben gezeigt, dass die Zunahme des Ventrikelvolumens bei Patienten mit MCI und Alzheimer-Demenz über dieses normale Maß hinausgeht. Du et al. sprachen hier von 22,9% mehr Ventrikelvolumen in der MCI-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe sowie 37,5% Differenz zwischen Kontrollgruppe und Probanden mit Alzheimer-Demenz (Du et al. 2001). Eine andere Studie berichtete sogar von 42% Differenz zwischen MCI und Kontrollgruppe (Kaye et al. 1997).

Auch in der vorliegenden Studie hatten die Probanden der MCI-Gruppe die signifikant größeren Ventrikel ( $p=0,004$ ), das Ventrikelvolumen in der MCI-Gruppe betrug im Schnitt 151% des Volumens der Kontrollgruppe. Des Weiteren wurde festgestellt, dass die Männer größere Ventrikel hatten als die Frauen, jedoch war dieser Effekt nicht eindeutig signifikant. In der nach Geschlechtern getrennten Analyse ließ sich bei den Männern kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen mehr feststellen. Bei den Frauen hingegen war das Ventrikelvolumen in der MCI-Gruppe fast doppelt so groß (196%) wie in der Kontrollgruppe ( $p=0,001$ ).

Die um das intrakranielle Volumen bereinigten Werte verhielten sich ähnlich. Die Größe der Ventrikelräume in der MCI-Gruppe betrug 163% der Kontrollgruppe ( $p<0,001$ ). Zwischen den beiden Geschlechtern gab es keine signifikanten Unterschiede. Auch in der nach Geschlechtern getrennten Analyse war für die Männer kein signifikanter Effekt mehr zwischen der MCI- und der Kontrollgruppe nachzuweisen, bei den Frauen betrug das Ventrikelvolumen in der MCI-Gruppe 199,3 % des Volumens in der Kontrollgruppe ( $p=0,001$ ). Auch nach Berücksichtigung einer allgemeinen Atrophie (durch Gesamtgehirnvolumen als Kovariate) ist das Ventrikelvolumen in der MCI-Gruppe signifikant größer ( $p=0,003$ ). Man kann also schlussfolgern, dass die Atrophie des Gesamtgehirns zu einem überproportionalen Anteil auf eine Atrophie der inneren Hirnstrukturen zurück zu führen ist. Diese Feststellung gilt jedoch nur für die Gruppe der Frauen. In der nach Geschlechtern getrennten Analyse mit dem Gesamtgehirn als Kovariate fand sich bei den Männern keine signifikante Differenz zwischen den beiden Gruppen mehr. Wie jedoch auch schon bei den vorhergehenden Tests war die Differenz bei den Frauen nach wie vor signifikant, d.h. die MCI-Gruppe der Frauen hatte das signifikant größere Ventrikelvolumen als die Kontrollgruppe.

Hypothese 1c lautet: Bei Patienten mit der Diagnose MCI sind die zu untersuchenden Hirnstrukturen signifikant kleiner als in der Kontrollgruppe.

Die Hypothese wurde bestätigt, da alle untersuchten Strukturen (Gesamtgehirn, Kleinhirn, Temporallappen und Hippokampi) in der MCI-Gruppe signifikant kleiner waren als in der Kontrollgruppe. Das Ventrikelvolumen als Maß der inneren Atrophie war in der MCI-Gruppe deutlich größer. Dies könnte bedeuten, dass die Atrophie der inneren Hirnstrukturen stärker ausgeprägt ist. Diese Aussage ist jedoch mit Vorsicht zu genießen. Es ist durchaus möglich, dass dieser Effekt auch durch einen Faktor verursacht wurde, welcher in der vorliegenden Studie nicht untersucht worden ist, z.B. durch vaskuläre Ereignisse.

Hypothese 1d lautet: Einzelne Strukturen atrophieren bei MCI signifikant stärker als der Rest des Gehirns.

Diese Hypothese kann bestätigt werden für den rechten Hippokampus, sowie für die inneren Hirnstrukturen (signifikant größere Ventrikel in der MCI-Gruppe unter Berücksichtigung des Gesamtgehirnvolumens als Kovariate). Für die übrigen Strukturen (Temporallappen rechts und links, Hippokampus links, Kleinhirn) gilt sie jedoch nicht, d.h. diese Strukturen atrophieren im gleichen Maße wie das Gesamtgehirn.

Hypothese 1e lautet: Das Ausmaß einer Volumenminderung von Hirnstrukturen in der MCI-Gruppe ist bei beiden Geschlechtern gleich ausgeprägt.

Diese Hypothese kann aufgrund der vorliegenden Daten nicht bestätigt werden. In der MCI-Gruppe der Frauen waren bis auf das Volumen linken Hippokampus alle untersuchten Strukturen signifikant kleiner als in der Kontrollgruppe. Bei den Männern hingegen fanden sich nur für das Gesamtgehirn sowie für den rechten Temporallappen signifikant kleinere Volumina. Bei den Frauen ist das Ausmaß der Atrophie also deutlich stärker ausgeprägt als bei Männern.

### ***4.3 Neuropsychologische Testleistung***

Geschlechtsunterschiede existierten nur für die beiden Tests Logical Memory I & II des WMS-R. In diesen Tests wurde das verbale Kurz- und Langzeitgedächtnis überprüft. Dazu sollten zwei Geschichten möglichst genau wiedergegeben werden. Im Test Logical Memory I sofort nachdem die Geschichten erzählt wurden, im Test Logical Memory II 30 Minuten später. In der Studie fiel auf, dass die Frauen in diesen beiden Tests signifikant besser abschnitten (LM-I:  $p=0,006$  ; LM-II:  $p=0,030$ ). Auch in anderen Studien konnte gezeigt werden, dass Frauen im Bereich des verbalen Lernens signifikant besser abschneiden als Männer (Ragland et al. 2000,

Kramer et al. 1988). In den übrigen durchgeführten Tests gab es keine Unterschiede in der Testleistung von Männern und Frauen (WMS-R Visual Memory I & II, HAWIE-R Gesamt-IQ). Sowohl in den Tests des WMS-R als auch im HAWIE-R Gesamt IQ erzielte die Kontrollgruppe die signifikant besseren Ergebnisse (alle  $p \leq 0,001$ ). Andere Studien kamen für die beiden Subtests Logical Memory I & II und Visual Memory I & II zu ähnlichen Ergebnissen (Mizuno et al. 1999, Guarch et al. 2004).

Auch in der nach Geschlechtern getrennten Analyse schnitt die Kontrollgruppe bei beiden Geschlechtern in allen durchgeführten Tests signifikant besser ab als die MCI-Gruppe ( $p < 0,001$  bis  $p = 0,03$ ).

Hypothese 2a lautet: Patienten mit der Diagnose MCI zeigen deutliche kognitive Störungen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe.

Die Hypothese kann bestätigt werden. In allen durchgeführten Tests schnitt die Kontrollgruppe deutlich besser ab als die MCI-Gruppe.

Hypothese 2b lautet: Die kognitiven Störungen bei Patienten mit der Diagnose MCI sind bei Männern und Frauen gleich ausgeprägt.

Auch diese Hypothese kann bestätigt werden. Zwar schneiden die Frauen bei den Tests WMS-R Logical Memory I und II signifikant besser ab als die Männer, das signifikant schlechtere Abschneiden der MCI-Gruppe in allen durchgeführten Tests zeigt sich jedoch unabhängig davon bei beiden Geschlechtern.

#### ***4.4 Korrelative Analyse der gemessenen Volumina mit den neuropsychologischen Daten***

Aufgrund der gemessenen Volumendifferenzen zwischen Männern und Frauen wurde die korrelative Analyse nach Geschlechtern getrennt durchgeführt. Eine Übersicht der Korrelationen ist Tabelle 18-21 auf den Seiten 33-34 zu entnehmen.

Die einzige signifikante Korrelation in der Kontrollgruppe der Frauen war zwischen dem Test *WMS-R VR II* und dem Ventrikelvolumen, welche negativ korrelierten ( $r = -0,50$ ). In der MCI-Gruppe der Frauen existierte keine eindeutig signifikante Korrelation zwischen einem neuropsychologischen Test und einer der untersuchten Hirnstrukturen. In beiden Gruppen fanden sich jedoch Korrelationen zwischen Tests und Hirnstrukturen mit  $r > 0,3$  bzw.  $r < -0,3$ , welche jedoch vermutlich aufgrund der kleinen Gruppengröße (Kontrollgruppe  $n = 18$ ; MCI-Gruppe  $n = 12$ ) nicht statistisch signifikant waren.

Bei den Männern existierten nur in der MCI-Gruppe (n=23) signifikante Korrelationen zwischen Hirnstrukturen und neuropsychologischen Tests. So korrelierte der Test *WMS-R LM I* mit dem Volumen des rechten Temporallappens ( $r=0,41$ ;  $p=0,05$ ). Ebenso korrelierten beide Hippokampushemisphären mit dem *WMS-R VR II* (*Hippokampus rechts*  $r=0,55$ ;  $p=0,006$ ; *Hippokampus links*  $r=0,58$ ;  $p=0,004$ ).

Vermutlich aufgrund der teilweise geringen Gruppengrößen erreichten viele Korrelationen das festgelegte Signifikanzniveau von  $p=0,05$  nicht. Dennoch ist es sinnvoll, die Korrelationen der einzelnen Gruppen bzw. der Geschlechter miteinander zu vergleichen.

Auffallend in der Kontrollgruppe der Frauen waren die Korrelationen beider Temporallappen mit den Tests *WMS-R LM I & II*. In der MCI-Gruppe hingegen fand sich davon nur noch eine Korrelation des rechten Temporallappens mit diesen beiden Tests. Zusätzlich zeigten sich in der MCI-Gruppe Korrelationen beider Hippokampi mit allen Tests des *WMS-R*, welche in der Kontrollgruppe bis auf Hippokampus links mit *WMS-R VR I* nicht nachzuweisen waren. Insgesamt finden sich in der MCI-Gruppe stärkere Korrelationen, vor allem für die beiden Hippokampushemisphären.

Bei den Männern fanden sich ähnliche Ergebnisse. Auch hier waren die Korrelationen in der MCI-Gruppe ausgeprägter. In der MCI-Gruppe existierten Korrelationen der *WMS-R LM I & II* mit beiden Hippokampushemisphären, dem Ventrikelvolumen (negative Korrelation) sowie mit dem rechten Temporallappen. Der linke Temporallappen korrelierte nur mit dem *WMS-R LM I*. In der Kontrollgruppe hingegen korrelierte mit den beiden Tests des *Logical Memory* nur der linke Hippokampus. In der MCI-Gruppe existierten zusätzlich Korrelationen beider Hippokampi und des Ventrikelvolumens mit dem *WMS-R VR II*.

Zusammenfassend für beide Gruppen ist festzustellen, dass in den MCI-Gruppen die Korrelationen deutlich stärker ausgeprägt waren als in den Kontrollgruppen. Insbesondere die Hippokampi zeigten hier auffallende Korrelationen mit den neuropsychologischen Tests *WMS-R LM I & II* sowie dem *WMS-R VR II*. Der *HAWIE-R Gesamt IQ* zeigte, bis auf eine Ausnahme in der Kontrollgruppe der Frauen, keine Korrelationen mit den Gehirnstrukturvolumina. Im Vergleich der beiden Geschlechter fiel auf, dass sich die Ergebnisse in Bezug auf die Hippokampi ähneln. Das Ventrikelvolumen korrelierte jedoch nur in der MCI-Gruppe der Männer mit den neuroanatomischen Tests.

Sicherlich ist die Aussagekraft der korrelativen Analyse durch die vermutlich zu kleine Gruppengröße und die damit einhergehende fehlende Signifikanz der Korrelationen eingeschränkt. Die bisherigen Analysen zeigen jedoch einen Trend, den es gilt durch Analysen mit größeren Gruppen zu bestätigen. Es existieren retrospektive Studien, in welchen gezeigt werden konnte, dass Anhand des Hippokampusvolumens die Konversion von MCI zu einer Demenz vom Alzheimer-Typ vorausgesagt werden kann (Visser et al. 2002, Kaye et al. 1997, deToledo-Morrell et al. 2004). Es existieren Studien, in denen retrospektiv untersucht worden ist, ob auch anhand von neuropsychologischen Tests die Konversion von MCI zu einer Demenz vorausgesagt werden kann. Tabert et al. fanden ein signifikant schlechteres Abschneiden der MCI-Probanden welche später zu einer Demenz konvertierten in den Tests WMS-R VR (sofortiger Abruf  $p=0,03$ , verzögerter Abruf  $<0,001$ ) sowie verschiedenen anderen neuropsychologischen Tests (Tabert et al. 2006). Griffith et al. konnten anhand der Ergebnisse der Tests DRS (Dementia Rating Scale, Mattis 1988) und des WMS-R Visual Reproduction II in 85,7% die Probanden einer MCI-Gruppe entweder der Demenz-Konvertierungs-Gruppe oder der Nicht-Konvertierungs-Gruppe zuordnen (Griffith et al. 2005). Diese Testkombination hatte eine Sensitivität von 76,9% und eine Spezifität von 88,9%.

Hypothese 3 lautet : Bei Patienten mit der Diagnose MCI korreliert die Volumenminderung einzelner Hirnstrukturen mit der Quantität bzw. der Qualität der kognitiven Störungen.

Auch diese Hypothese kann bestätigt werden. Bei beiden Geschlechtern korrelierte eine Volumenminderung der Hippokampushemisphären mit einem schlechten Abschneiden in den Tests WMS-R Logical Memory I und II sowie dem WMS-R Visual Reproduction II. Ebenso korrelierte bei beiden Geschlechtern eine Atrophie des rechten Temporallappens mit einem schlechten Abschneiden im WMS-R Logical Memory I und II. Darüber hinaus fand sich in der MCI-Gruppe der Frauen eine Korrelation zwischen dem Volumen beider Hippokampi und den Ergebnissen im WMS-R Visual Reproduction I, nicht jedoch in der MCI-Gruppe der Männer. Bei den Männern hingegen korrelierte das Ventrikelvolumen als Maß der inneren Atrophie mit dem Abschneiden in den Tests WMS-R Logical Memory I und II und WMS-R Visual Reproduction II.

Für keine der untersuchten Hirnstrukturen fand sich eine Korrelation mit dem HAWIE-R Gesamt-IQ.

#### ***4.5 Abschließende Bemerkungen und Ausblick***

Die in der vorliegenden Arbeit zwischen den beiden Geschlechtern deutlich differierenden Ergebnisse zeigen, dass sich eine Erkrankung an MCI nicht bei beiden Geschlechtern im gleichen Maße auf die Volumina der einzelnen Strukturen auswirkt. So ließ sich bei den Männern nur eine Atrophie des Gesamtgehirns sowie des rechten Temporallappens nachweisen, bei den Frauen hingegen war die Atrophie bis auf das Volumen des linken Hippokampus in allen untersuchten Strukturen nachweisbar (siehe Tabelle 9 auf Seite 27). Die Ursache hierfür ließ sich aufgrund dieser Studie nicht hinreichend klären.

Wenn man davon ausgeht, dass alle Probanden, egal ob männlich oder weiblich, zu einem Zeitpunkt in der Gedächtnissprechstunde vorstellig wurden, als sie ein erstes Nachlassen der Gedächtnisfunktion bei sich feststellten, lässt das zwei mögliche Ursachen zu.

1. Frauen können eine Atrophie ihrer Hirnstrukturen länger kompensieren als Männer und erscheinen deshalb in einem fortgeschritteneren Stadium der Erkrankung in der Gedächtnissprechstunde. Oder anders ausgedrückt: Bei den Männern äußert sich eine Atrophie der neuroanatomischen Strukturen früher in einer nachlassenden kognitiven Leistung als dies bei Frauen der Fall ist.
2. Das Gehirn von Frauen ist bei MCI stärker von einer Atrophie betroffen als das von Männern.

Für die erste These spricht, dass bei den Männern die neuropsychologischen Tests deutlich stärker mit den Volumina der Hirnstrukturen korrelierten als dies bei den Frauen der Fall war. Für zukünftige Studien über MCI bzw. Demenz ist zu sagen, dass man aufgrund der für beide Geschlechter unterschiedlichen Ergebnisse dieser Studie in Zukunft die erhobenen Daten nach Geschlechtern getrennt analysieren sollte.

Die Atrophie des Gesamtgehirns bei Patienten mit MCI wurde bisher unterschätzt. Sie tritt nicht wie bislang angenommen erst bei fortgeschrittener Demenz vom Alzheimer-Typ auf, sondern lässt sich auch schon bei Patienten mit MCI nachweisen. Stern entwickelte 2001 die These, dass ein großes Hirnvolumen einen protektiven Faktor vor einer Demenz darstellt (passives Modell) (Stern 2002). Als weiteren protektiven Faktor vermutete er eine längere Schulausbildung und gehobene Intelligenz (aktives Modell). Diese These wurde von mehreren Autoren aufgegriffen, so auch von H. Wolf, welche die Atrophie des Gesamtgehirns als Übergang von MCI zu einer Demenz ansieht (Wolf et al. 2004).

Diese Studie ist die erste, welche sich mit dem Kleinhirnvolumen bei MCI beschäftigte. Selbst für die Alzheimer-Demenz ist nicht abschließend geklärt, ob es zu einer Kleinhirnatrophie kommt. In der vorliegenden Studie konnte nun erstmals eine signifikante Atrophie des

Kleinhirns bei MCI nachgewiesen werden. Sie betraf allerdings nur die Frauen. In ihrem Ausmaß war sie überproportional zur Atrophie des Gesamtgehirns. In Längsschnittstudien muss nun untersucht werden, ob sich das Kleinhirnvolumen als prognostischer Faktor eignet.

Auch über eine Temporallappenatrophie bei MCI existieren widersprüchliche Studien. Die vorliegende Studie zeigte eine signifikante Atrophie der Temporallappen beider Hemisphären.

Im Seitenvergleich zeigte sich eine Atrophie des rechten Temporallappens um 6,81%, links nur um 4,84%. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant. In der nach Geschlechtern getrennten Untersuchung ließ sich bei den Männern für den linken Temporallappen kein signifikanter Größenunterschied mehr feststellen. Im Vergleich der beiden Geschlechter, war die Atrophie bei den Frauen stärker ausgeprägt. Im Vergleich zum Gesamtgehirn fiel die Atrophie der Temporallappen nicht überproportional aus.

Die Ergebnisse bezüglich der Hippokampi decken sich weitestgehend mit denen vorhergehender Studien. Es konnte eine deutliche Atrophie der Hippokampi beider Hemisphären festgestellt werden, welche auf der rechten Seite stärker ausgeprägt war als auf der linken. Während auf der linken Seite die Atrophie des Hippokampus in etwa der des Gesamtgehirns entsprach, geschah dies auf der rechten Seite überproportional. Die Atrophie des rechten Hippokampus ließ sich allerdings nur bei den Frauen nachweisen. Daraus folgernd muss man für zukünftige Studien über MCI bzw. Demenz eine nach Geschlechtern getrennte Untersuchung fordern.

Von einer Zunahme des Ventrikelvolumens bei MCI wurde schon von anderen Autoren berichtet. L.C. Silbert zeigte 2003, dass eine Zunahme des Ventrikelvolumens direkt mit der Anzahl von NFTs (Neurofibrillary Tangles) und Plaques korreliert (Silbert et al. 2003)

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigten eine Zunahme um ca. 60 %. Dies entspricht in etwa den Dimensionen, wie sie auch aus anderen Studien berichtet werden. Nachdem jedoch nach Geschlechtern getrennt analysiert wurde, war bei den Männern keine Differenz zwischen MCI- und Kontrollgruppe mehr nachweisbar! Bei den Frauen steigerte sich die Differenz um 99%, was im Vergleich zum Gesamtgehirn deutlich überproportional war. Es kommt also bei MCI vor allem zu einer Atrophie der inneren Bereiche des Gehirns. Will man in Zukunft diesen Zusammenhang näher untersuchen, so ist auch hier eine nach Geschlechtern getrennte Untersuchung unerlässlich.

Die neuropsychologische Testung zeigte ein deutlich schlechteres Abschneiden der MCI-Gruppe in den Tests sowohl des verbalen als auch des visuellen Kurz- und Langzeitgedächtnisses. Des Weiteren kam es zu einer signifikanten Minderung des Gesamt-IQ

(nach HAWIE-R). Vor allem zum verbalen und visuellen Gedächtnis ist dies schon beschrieben worden. Zum HAWIE-R Gesamt-IQ bei MCI existierten bislang keine Studien.

Die korrelative Analyse zeigte, dass vor allem die Hippokampi auffallend mit den Tests des WMS-R korrelieren, es fand sich aber auch eine Korrelation des rechten Temporallappen mit den Tests WMS-R Logical Memory I&II. Die beobachteten Korrelationen waren in der MCI-Gruppe deutlich stärker ausgeprägt als in der Kontrollgruppe. Leider erreichten die beobachteten Korrelationen häufig nicht das festgelegte Signifikanzniveau von  $p=0,05$ , was vermutlich auf die geringe Gruppengröße zurückzuführen ist. Sie zeigen jedoch einen Trend, den es gilt, durch Untersuchungen an größeren Gruppen zu verifizieren.

Abschließend ist zu sagen, dass die Atrophie der Hirnstrukturen bei MCI bisher unterschätzt wurde. Die für eine Alzheimer-Demenz typischen Veränderungen, wie die Atrophie des Gesamtgehirns, treten auch schon bei MCI auf. Es bleibt zu klären, inwiefern sie zur Demenz hin noch zunehmen. Auch über die Ursachen und Risikofaktoren für die Entwicklung einer Demenz besteht noch weitestgehend Unklarheit. Auf jeden Fall muss in Zukunft die Forschung in dieser Richtung berücksichtigen, dass bei Frauen und Männern die Erkrankung unterschiedlich verläuft. Dem ist mit einer nach Geschlechtern getrennten Analyse der Daten Rechnung zu tragen.

## 5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurden 35 Patienten mit der Diagnose *Mild Cognitive Impairment* mit 35 Kontrollprobanden bezüglich neuroanatomischer Volumina und neuropsychologischer Testleistungen verglichen.

Die Strukturen Gesamtgehirn, Kleinhirn, Temporallappen und Hippokampi waren in der MCI-Gruppe signifikant kleiner, das Ventrikelvolumen als Maß der inneren Atrophie signifikant größer. In der nach Geschlechtern getrennten Untersuchung zeigte sich bei den Frauen für alle untersuchten Strukturen eine deutliche Atrophie der Hirnsubstanz. Bei den Männern war nur das Gesamtgehirn, der rechte Temporallappen und der linke Hippokampus signifikant kleiner. Durch die Berücksichtigung des intrakraniellen Volumens als Kovariate waren in der MCI-Gruppe der Männer nur noch das Gesamtgehirn und der rechte Temporallappen signifikant kleiner, wohingegen sich bei den Frauen signifikante Unterschiede in allen Strukturen bis auf den linken Hippokampus fanden. Der rechte Hippokampus war bei den MCI-Patienten im Vergleich zum Gesamtgehirn überproportional von der Atrophie betroffen. Das gleiche gilt für die inneren Hirnstrukturen, was sich in einem deutlich größeren Ventrikelvolumen äußerte. Auch diese Aussage gilt nicht für beide Geschlechter gleichermaßen. Bei den Männern mit MCI war keine der untersuchten Hirnstrukturen überproportional zum Gesamtgehirn atrophiert, wohingegen bei den Frauen mit MCI eine überproportionale Atrophie des Kleinhirns sowie der inneren Hirnstrukturen festzustellen war.

In allen neuropsychologischen Tests schnitt die Kontrollgruppe besser ab als die MCI-Gruppe. Auch in der nach Geschlechtern getrennten Untersuchung schnitten in allen Tests die MCI-Probanden deutlich schlechter ab als die Kontrollgruppe. Die korrelative Analyse zwischen den neuropsychologischen Tests und den neuroanatomischen Volumina wurde nach Gruppe und Geschlecht getrennt durchgeführt. Hier fiel auf, dass die Korrelationen in den MCI-Gruppen stärker ausfielen als in den Kontrollgruppen. Die Hippokampi korrelierten in beiden MCI-Gruppen mit den Tests des *WMS-R Logical Memory I&II*, sowie dem *WMS-R Visual Reproduction II*, in der MCI-Gruppe der Frauen zusätzlich noch mit dem *WMS-R Visual Reproduction I*. Auch der rechte Temporallappen korrelierte in beiden MCI-Gruppen mit den Tests *WMS-R Logical Memory I & II*. Leider erreichten die Korrelationen häufig nicht das festgelegte Signifikanzniveau von  $p=0,05$ , was vermutlich auf die geringe Gruppengröße zurückzuführen ist und die Aussagekraft der korrelativen Analyse einschränkt.

## 6 Anhang

**Tabelle 22: Vergleich der neuroanatomischen Volumina, Gruppen- und Geschlechtsunterschiede**

	<b>Gruppe<sup>a</sup></b> <b>F[1;66]</b>	<b>Geschlecht<sup>a</sup></b> <b>F[1;66]</b>	<b>Interaktion<sup>a</sup></b> <b>F[1;66]</b>
<b>Intrakranielles Volumen</b>	3,36; p=0,071	52,87; p=<0,001	0,004; p=0,950
<b>Gesamtgehirn</b>	14,54; p=<0,001	41,06; p=<0,001	0,44; p=0,511
<b>Kleinhirn</b>	8,28; p=0,005	19,05; p=<0,001	1,24; p=0,270
<b>Temporallappen rechts</b>	13,87; p=<0,001	26,15; p=<0,001	0,006; p=0,941
<b>Temporallappen links</b>	10,89; p=0,002	23,30; p=<0,001	0,02; p=0,885
<b>Hippokampus rechts</b>	13,11; p=0,001	2,41; p=0,125	1,80; p=0,184
<b>Hippokampus links</b>	11,05; p=0,001	2,25; p=0,138	0,63; p=0,429
<b>Ventrikelvolumen</b>	8,96; p=0,004	3,31; p=0,073	1,39; p=0,242

<sup>a</sup>:Effekt einer zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Faktor *Gruppe* (Mild Cognitive Impaired, Kontrollgruppe) und *Geschlecht* (männlich, weiblich).

**Tabelle 23: Vergleich der neuropsychologischen Testleistungen**

	<b>Gruppe<sup>a</sup></b> <b>F[1;66]</b>	<b>Geschlecht<sup>a</sup></b> <b>F[1;66]</b>	<b>Interaktion<sup>a</sup></b> <b>F[1;66]</b>
<b>WMS-R LM I</b>	13,95; p=<0,001	7,97; p=0,006	0,20; p=0,656
<b>WMS-R LM II</b>	11,88; p= 0,001	4,89; p=0,030	0,05; p=0,830
<b>WMS-R, VR I</b>	15,06; p=<0,001	0,08; p=0,778	0,12; p=0,734
<b>WMS-R, VR II</b>	26,06; p=<0,001	0,59; p=0,447	0,001; p=0,977
<b>HAWIE-R, Gesamt-IQ</b>	12,92; p= 0,001	0,72; p=0,398	0,02; p=0,884

Legende: <sup>a</sup>:Effekt einer zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Faktor *Gruppe* (Mild Cognitive Impaired, Kontrollgruppe) und *Geschlecht* (männlich, weiblich); *WMS-R*: Wechsler Memory Scale-Revised; *HAWIE-R*: Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene / Revision.

Tabelle 24: Korrelation der neuropsychologischen Tests mit den neuroanatomischen Volumina, Kontrollgruppe, nur Frauen (n=18)

	Volumen Gesamtgehirn	Volumen Kleinhirn	Vol. Temporallappen rechts	Vol. Temporallappen links	Vol. Hippokampus rechts	Vol. Hippokampus links	Ventrikelvolumen
	Korrelation <sup>a</sup> (p-Wert) <sup>b</sup>						
<b>WMS-R, Logical Memory I</b>	0,27 (0,288)	-0,25 (0,326)	0,42 (0,083)	0,43 (0,078)	0,09 (0,712)	0,13 (0,603)	-0,14 (0,590)
<b>WMS-R, Logical Memory II</b>	0,12 (0,642)	-0,02 (0,941)	0,37 (0,130)	0,32 (0,196)	-0,01 (0,978)	-0,06 (0,822)	-0,11 (0,667)
<b>WMS-R, Visual Reproduction I</b>	-0,16 (0,521)	0,03 (0,903)	0,09 (0,719)	-0,04 (0,883)	-0,18 (0,487)	-0,36 (0,146)	-0,04 (0,872)
<b>WMS-R, Visual Reproduction II</b>	0,07 (0,796)	-0,17 (0,503)	0,19 (0,456)	0,02 (0,945)	-0,01 (0,979)	-0,13 (0,608)	-0,50 (0,036)
<b>HAWIE-R, geschätzter Gesamt-IQ</b>	-0,23 (0,353)	-0,19 (0,464)	0,06 (0,830)	-0,24 (0,346)	-0,22 (0,392)	-0,42 (0,082)	0,24 (0,348)

Legende: <sup>a</sup>:Korrelation nach Pearson; <sup>b</sup>:Signifikanz / p-Wert 2-seitig.

Tabelle 25: Korrelation der neuropsychologischen Tests mit den neuroanatomischen Volumina, MCI, nur Frauen (n=12)

	Volumen Gesamtgehirn	Volumen Kleinhirn	Vol. Temporallappen rechts	Vol. Temporallappen links	Vol. Hippokampus rechts	Vol. Hippokampus links	Ventrikelvolumen
	Korrelation <sup>a</sup> (p-Wert) <sup>b</sup>						
<b>WMS-R, Logical Memory I</b>	0,23 (0,467)	-0,03 (0,929)	0,41 (0,190)	0,11 (0,740)	0,31 (0,326)	0,32 (0,309)	0,02 (0,946)
<b>WMS-R, Logical Memory II</b>	0,29 0,365	-0,14 (0,662)	0,44 (0,154)	0,13 (0,678)	0,42 (0,175)	0,33 (0,296)	0,07 (0,840)
<b>WMS-R, Visual Reproduction I</b>	-0,36 (0,249)	-0,16 (0,613)	-0,11 (0,742)	-0,49 (0,107)	0,48 (0,117)	0,35 (0,261)	-0,25 (0,439)
<b>WMS-R, Visual Reproduction II</b>	-0,28 (0,382)	-0,31 (0,322)	0,12 (0,703)	-0,26 (0,407)	0,54 (0,070)	0,36 (0,253)	-0,25 (0,433)
<b>HAWIE-R, geschätzter Gesamt-IQ</b>	-0,02 (0,961)	-0,03 (0,924)	-0,08 (0,814)	-0,05 (0,887)	0,18 (0,570)	0,26 (0,422)	-0,29 (0,356)

Legende: <sup>a</sup>:Korrelation nach Pearson; <sup>b</sup>:Signifikanz / p-Wert 2-seitig.

Tabelle 26: Korrelation der neuropsychologischen Tests mit den neuroanatomischen Volumina, Kontrollgruppe, nur Männer (n=17)

	Volumen Gesamtgehirn	Volumen Kleinhirn	Vol. Temporallappen rechts	Vol. Temporallappen links	Vol. Hippokampus rechts	Vol. Hippokampus links	Ventrikelvolumen
	Korrelation <sup>a</sup> (p-Wert) <sup>b</sup>						
<b>WMS-R, Logical Memory I</b>	0,30 (0,230)	0,30 (0,238)	0,26 (0,317)	0,14 (0,601)	0,06 (0,809)	0,32 (0,218)	-0,19 (0,457)
<b>WMS-R, Logical Memory II</b>	0,27 (0,300)	0,22 (0,392)	0,15 (0,567)	0,11 (0,665)	0,27 (0,297)	0,47 (0,056)	-0,19 (0,469)
<b>WMS-R, Visual Reproduction I</b>	0,23 (0,366)	0,30 (0,237)	0,26 (0,318)	0,31 (0,221)	-0,03 (0,899)	0,09 (0,741)	-0,07 (0,789)
<b>WMS-R, Visual Reproduction II</b>	0,24 (0,353)	0,24 (0,361)	0,31 (0,231)	0,35 (0,164)	-0,07 (0,795)	0,03 (0,906)	-0,12 (0,655)
<b>HAWIE-R, geschätzter Gesamt-IQ</b>	0,18 (0,481)	0,20 (0,433)	0,27 (0,302)	0,29 (0,257)	-0,29 (0,261)	0,02 (0,949)	-0,07 (0,778)

Legende: <sup>a</sup>: Korrelation nach Pearson; <sup>b</sup>: Signifikanz / p-Wert 2-seitig.

Tabelle 27: Korrelation der neuropsychologischen Tests mit den neuroanatomischen Volumina, MCI, nur Männer (n=23)

	Volumen Gesamtgehirn	Volumen Kleinhirn	Vol. Temporallappen rechts	Vol. Temporallappen links	Vol. Hippokampus rechts	Vol. Hippokampus links	Ventrikelvolumen
	Korrelation <sup>a</sup> (p-Wert) <sup>b</sup>						
<b>WMS-R, Logical Memory I</b>	0,18 (0,411)	-0,10 (0,660)	0,41 (0,050)	0,34 (0,118)	0,37 (0,086)	0,41 (0,055)	-0,33 (0,124)
<b>WMS-R, Logical Memory II</b>	0,10 (0,656)	-0,03 (0,892)	0,33 (0,128)	0,27 (0,214)	0,38 (0,704)	0,38 (0,070)	-0,38 (0,070)
<b>WMS-R, Visual Reproduction I</b>	0,02 (0,942)	0,01 (0,977)	-0,06 (0,787)	0,01 (0,949)	0,11 (0,629)	0,20 (0,371)	-0,07 (0,747)
<b>WMS-R, Visual Reproduction II</b>	0,07 (0,764)	-0,28 (0,204)	0,16 (0,480)	0,22 (0,311)	0,55 (0,006)	0,58 (0,004)	-0,38 (0,076)
<b>HAWIE-R, geschätzter Gesamt-IQ</b>	-0,01 (0,974)	-0,09 (0,692)	0,12 (0,591)	0,02 (0,917)	0,22 (0,325)	0,04 (0,854)	-0,15 (0,501)

Legende: <sup>a</sup>: Korrelation nach Pearson; <sup>b</sup>: Signifikanz/p-Wert 2-seitig.

## 7 Literaturverzeichnis

(Beck und Steer 1995) = Beck AT, Steer RA: Beck-Depressions-Inventar (BDI): Testhandbuch. Huber, Bern 1995

(Blackford und LaRue 1989) = Blackford RC, LaRue A (1989): Criteria for diagnosing age associated memory impairment: proposed improvements from the field. *Dev Neuropsychol* 5, 295-306

(Blatter et al. 1995) = Blatter DD, Bigler ED, Gale SD, Johnson SC, Anderson CV, Burnett BM, Parker N, Kurth S, Horn SD (1995): Quantitative Volumetric Analysis of Brain MR: Normative Database Spanning 5 Decades of Life. *Am J Neuroradiol* 16, 241-251

(Braak H und Braak E 1991) = Braak H, Braak E (1991): Neuropathological staging of Alzheimer related changes. *Acta Neuropathol* 82, 239-259

(Bremner et al. 1997) = Bremner JD, Randall PR, Vermetten E, Staib L, Bronen RA, Mazure C (1997): Magnetic resonance imaging-based measurement of hippocampal volume in posttraumatic stress disorder related to childhood physical and sexual abuse - a preliminary report. *Biol Psychiatry* 41, 23-32

(Busse et al. 2003) = Busse A, Bischkopf J, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC (2003): Mild cognitive impairment: prevalence and incidence according to different diagnostic criteria - Results of the Leipzig Longitudinal Study of the Aged (LEILA75+). *Br J Psychiatry* 182, 449-454

(Crook et al. 1986) = Crook T, Barrtus RT, Ferris SH, Whitehouse P, Cohen GD, Gershon S (1986): Age associated memory impairment: proposed diagnostic criteria and measures of clinical change: report of a National Institute of Mental Health Work Group. *Dev Neuropsychol* 2, 261-276

(de Leon et al. 2004) = de Leon MJ, Desanti S, Zinkowski R, Mehta PD, Pratico D, Segal S, Clark C, Kerkman D, Debernadis J, Li, J, Lair L, Reisberg B, Tsui W, Rusinek H (2004): MRI and CSF studies in the early diagnosis of Alzheimers disease. *J Intern Med* 256(3), 205-223

(de Santi et al. 2001) = De Santi S, de Leon MJ, Rusinek H, Convit A, Tarshish CY, Roche A, Tsui WH, Kandil E, Boppana M, Daisley K, Wang GJ, Schlyer D, Fowler J (2001): Hippocampal formation glucose metabolism and volume losses in MCI and AD. *Neurobiol Aging* 22, 529-539

(deToledo-Morrell et al. 2004) = deToledo-Morrell L, Stoub TR, Bulgakova M, Wilson RS, Bennet DA, Leurgans S, Wu J, Turner DA (2004): MRI-derived entorhinal volume is a good predictor of conversion from MCI to AD. *Neurobiol Aging* 25, 1197-1203

(Du et al. 2001) = Du AT, Schuff N, Amed D, Laakso MP, Hsu YY, Jagust WJ, Yaffe K, Kramer JH, Reed B, Norman D, Chui HC, Weiner MW (2001): Magnetic resonance imaging of the entorhinal cortex and hippocampus in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 71, 441-447

- (Eberling et al. 2002) = Eberling JL, Wu C, Haan MN, Mungas D, Buonocore M, Jagust WJ (2002): Preliminary evidence that estrogen protects against age-related hippocampal atrophy. *Neurobiol Aging* 24(5), 725-732
- (Folstein et al. 1975) = Folstein MF, Folstein SE, McHigh PR (1975): Mini-Mental State. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12, 189-198
- (Förstl et al. 1995) = Forstl H, Hentschel F, Sattel H, Geiger-Kabisch C, Besthorn C, Czech C, Monning U, Beyreuther K (1995): Age-associated memory impairment and early Alzheimer's disease. Only time will tell the difference. *Arzneimittelforschung* 45(3A), 394-397
- (Free et al. 1995) = Free SL, Bergin PS, Fish DR, Cook MJ, Shorvon SD, Stevens JM (1995): Methods for Normalization of Hippocampal Volumes Measured with MR. *Am J Neuroradiol* 16, 637-643
- (Glenner und Wong 1984) = Glenner GG, Wong CW (1984): Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun* 120, 885-890
- (Griffith et al. 2005) = Griffith HR, Netson KL, Harrel LE, Zamrini EY, Brockington JC, Marson DC (2005): Amnesic mild cognitive impairment: Diagnostic outcomes and clinical prediction over a two-year time period. *J Int Neuropsychol Soc* 12, 166-175
- (Guarch et al. 2004) = Guarch J, Marcos T, Salamero M, Blesa R (2004): Neuropsychological markers of dementia in patients with memory complaints. *Int J Geriatr Psychiatry* 19, 352-358
- (Gur et al. 1991) = Gur RC, Mozley PD, Resnick SM, Gottlieb GL, Kohn M, Zimmerman R, Herman G, Atlas S, Grossman R, Berretta D (1991): Gender differences in age effect on brain atrophy measured by magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci USA* 88(7), 2845-2849
- (Hsu et al. 2002) = Hsu YY, Schuff N, Du AT, Mark K, Zhu X, Hardin D, Weiner MW (2002): Comparison of Automated and Manual MRI Volumetry of Hippocampus in Normal Aging and Dementia. *J Magn Reson Imaging* 16, 305-310
- (Hyman et al. 1984) = Hyman BT, v.Hoesen GW, Damasio AR, Barnes CL (1984): Alzheimers Disease: Cell-Specific Pathology Isolates the Hippocampal Formation. *Science* 225, 1168-1170
- (Irle et al. 2005) = Irle E, Lange C, Sachsse U (2005): Reduced Size and Abnormal Asymetry of Parietal Cortex in Women with Borderline Personality Disorder. *Biol Psychiatry* 57, 173-182
- (Jack et al. 1989) = Jack CR, Twomey CK, Zinsmeister AR, Sharbrough FW, Petersen RC, Cascino GD (1989): Anterior Temporal Lobes and Hippocampal Formations: Normative Volumetric Measurements from MR Images in Young Adults. *Radiology* 172, 549-554
- (Jorm und Jolley 1998) = Jorm AF, Jolley D (1998): The incidence of dementia: a meta-analysis. *Neurology* 51, 728-733

(Kang et al. 1987) = Kang J, Lemaire HG, Unterbeck A, Salbaum M, Masters CL, Grzeschik KH, Multhaup G, Beyreuther K, Müller-Hill B (1987): The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor. *Nature* 325, 733-763

(Karas et al. 2003) = Karas G B, Burton E J, Rombouts S A R B, van Schijndel R A, O'Brien J T, Scheltens P, McKeith I G, Williams D, Ballard C, Barkhof F (2003): A comprehensive study of gray matter loss in patients with Alzheimer's disease using optimized voxel-based morphometry. *Neuro Image* 18(4), 895-907

(Karas et al. 2004) = Karas GB, Scheltens P, Rombouts SARB, Visser PJ, van Schijndel RA, Fox NC, Barkhof (2004): Global and local gray matter loss in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuro Image* 23(2), 708-716

(Kaye et al. 1997) = Kaye JA, Swihart T, Howieson D, Dame A, Moore MM, Karnos T, Camicioli R, Ball M, Oken B, Sexton G (1997): Volume loss of the hippocampus and temporal lobe in healthy elderly persons destined to develop dementia. *Neurology* 48(5), 1297-1304

(Kern und Kupsch 2000) = Kern AO, Kupsch S: Sozioökonomische Bedeutung der Demenz und leichter kognitiver Störungen - Symposium Karlsruhe 19. März 1999; in: Leichte kognitive Störungen - Definition, Früherkennung und Frühbehandlung; hrsg. v. Kern AO, Beske F u.a. ; Institut für Gesundheits-System-Forschung, Kiel 2000, 28-40

(Killiany et al. 2000) = Killiany RJ, Gomez-Isla T, Moss M, Kikinis R, Sandor T, Jolesz F, Tanzi R, Jones K, Hyman BT, Albert MS (2000): Use of structural magnetic resonance imaging to predict who will get Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 47(4), 430-439

(Koschak und Irle 2005) = Koschak J, Irle E (2005): Small hippocampal size in cognitively normal subjects with coronary artery disease. *Neurobiol Aging* 26(6), 865-871

(Kral 1962) = Kral VA (1962): Senescent forgetfulness: benign and malignant. *Can Med Assoc J* 86, 257-260

(Kramer et al. 1988) = Kramer JH, Delis DC, Daniel M (1988): Sex differences in verbal learning. *J Clin Psychol* 44(6), 907-915

(Laakso et al. 1998) = Laakso MP, Soininen H, Partanen K, Lehtovirta M, Hallikainen M, Hänninen T, Helkela EL, Vainio P, Riekkinen PJ (1998): MRI of the Hippocampus in Alzheimer's disease: Sensitivity, Specificity, and Analysis of the Incorrectly Classified Subjekts. *Neurobiol Aging* 19(1), 23-31

(Levy 1994) = Levy R (1994): Ageing associated cognitive decline. Working Party of the International Psychogeriatric Association in collaboration with the World Health Organization. *Int Psychogeriatr* 6, 63-68

(Marshall 1892) = Marshall J (1892): o.Titel. *J Anat Physiol* 26, 445-500

(Mattis 1988) = Mattis S: Dementia Rating Scale (DRS). Psychological Assessment Resources, Odessa 1988

(Mega et al. 2002) = Mega MS, Small GW, Xu ML, Felix J, Manese M, Tran NP, Dailey JJ, Ercoli LM, Bookheimer SY, Toga AW (2002): Hippocampal Atrophy in Persons With Age-Associated Memory Impairment: Volumetry Within a Common Space. *Psychosom Med* 64, 487-492

(Mizuno et al. 1999) = Mizuno K, Wakai M, Takeda A, Sobue G (1999): Medial temporal atrophy and memory impairment in early stage of Alzheimer's disease: an MRI volumetric and memory assessment study. *J Neurol Sci* 173, 18-24

(Nagy et al. 1996) = Nagy Z, Jobst KA, Esiri MM et al. (1996): Hippocampal pathology reflects memory deficit and brain imaging measurements in Alzheimer's disease: clinicopathologic correlations using three sets of pathologic diagnostic criteria. *Dementia* 7, 76-81

(Pantel et al. 1998) = Pantel J, Schröder J, Essig M, Jauss M, Schneider G, Eysenbach K, v. Kummer R, Baudendistel K, Schad LR, Knopp MV (1998): In vivo Quantification of Brain Volumes in Subcortical Vascular Dementia and Alzheimer's Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 9, 309-316

(Pedraza et al. 2004) = Pedraza O, Bowers D, Gilmore R (2004): Asymmetry of the hippocampus and amygdala in MRI-volumetric measurements of normal adults. *J Int Neuropsychol Soc* 10(5), 664-678

(Pennanen et al. 2004) = Pennanen C, Kivipetto M, Tuomainen S, Hartikainen P, Hänninen T, Laakso MP, Hallikainen M, Vanhanen M, Nissinen A, Helkala EL, Vainio P, Vanninen R, Partanen K, Soininen H (2004): Hippocampus and entorhinal cortex in mild cognitive impairment and early AD. *Neurobiol Aging* 25, 303-310

(Petersen et al. 1999) = Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E (1999): Mild Cognitive Impairment. Clinical Characterization and Outcome. *Arch Neurol* 56, 303-308

(Petersen et al. 2001) = Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, Ritchie K, Rossor M, Thal L, Winblad B (2001): Current concepts in Mild Cognitive Impairment. *Arch Neurol* 58(12), 1985-1992

(Pruessner et al. 2000) = Pruessner JC, Li LM, Serles W, Pruessner M, Collins DL, Kabani N, Lupien S, Evans AC (2000): Volumetry of hippocampus and amygdala with high-resolution MRI and three-dimensional analysis software: minimizing the discrepancies between laboratories.. *Cereb Cortex* 10(4), 433-442

(Ragland et al. 2000) = Ragland JD, Colemann AR, Gur RC, Glahn DC, Gur RE (2000): Sex differences in brain-behavior relationships between verbal episodic memory and resting regional cerebral blood flow. *Neuropsychologia* 38, 451-461

(Rhyu et al. 1999) = Rhyu IJ, Cho TH, Lee NJ, Uhm CS, Kim H, Suh YS (1999): Magnetic resonance image-based cerebellar volumetry in healthy Korean adults. *Neurosci Lett* 270(3), 149-152

- (Riley et al. 2002) = Riley KP, Snowdon DA, Markesbery WR (2002): Alzheimers neurofibrillary pathology and the spectrum of cognitive function: Findings from the Nun Study. *Ann Neurol* 51, 559-566
- (Saß 1996) = Saß H, Wittchen HU, Zaudig M: Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen DSM-IV. Hogreve, Göttingen 1996
- (Silbert et al. 2003) = Silbert LC, Quinn JF, Moore MM, Corbridge E, Ball MJ, Murdoch G, Sexton G, Kaye JA (2003): Changes in premorbid brain volume predict Alzheimer's disease pathology. *Neurology* 61, 487-492
- (Statistisches Bundesamt Deutschland 2003) = Statistisches Bundesamt Deutschland: Bevölkerung Deutschlands bis 2050 - 10. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung. Statistisches Bundesamt Deutschland - Pressestelle, Wiesbaden 2003
- (Stern 2002) = Stern Y (2002): What is cognitive reserve ? Theory and research application of the reserve concept.. *J Int Neuropsychol Soc* 8, 448-460
- (Tabert et al. 2006) = Tabert MH, Manly JJ, Liu X, Pelton GH, Rosenblum S, Jacobs M, Zamora D, Goodkind M, Bell K, Stern Y, Devanand DP (2006): Neuropsychological Prediction of Conversion to Alzheimer Disease in Patients with Mild Cognitive Impairment. *Arch Gen Psychiatry* 63, 916-924
- (Tangalos et al. 1996) = Tangalos EG, Smith GE, Ivnik RJ, Petersen RC, Kokmen E, Kurland LT, Offord KP, Parisi JE (1996): The Mini-Mental State Examination in general medical practice: clinical utility and acceptance. *Mayo Clin Proc* 71, 829-837
- (Tewes 1991) = Tewes U: HAWIE-R : Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene; Revision. Hans Huber, Bern 1991
- (Visser et al.1999) = Visser PJ, Scheltens P, Verhey FRJ, Schmand B, Launer LJ, Jolles J, Jonker C (1999): Medial temporal lobe atrophy and memory dysfunction as predictors for dementia in subjects with mild cognitive impairment. *J Neurol* 246, 477-485
- (Visser et al. 2002) = Visser PJ, Verhey FRJ, Hofman PAM, Scheltens P, Jolles J (2002): Medial temporal lobe atrophy predicts Alzheimer's disease in patients with minor cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72, 491-497
- (Wechsler 1981) = Wechsler D: Wechsler Adult Intelligence Scale - Revised. Psychological Corporation, New York 1981
- (Wechsler 1987) = Wechsler D: Wechsler Memory Scale-Revised manual. Psychological Corporation, San Antonio 1987
- (Whitwell et al. 2001) = Whitwell JL, Crum WR, Watt HC, Fox NC (2001): Normalization of Cerebral Volumes by Use of Intracranial Volume: Implications for Longitudinal Quantitative MR Imaging. *Am J Neuroradiol* 22, 1483-1489
- (WHO 1992) = World Health Organisation: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems - 10th Revision. WHO, Genf 1992

---

(Wolf et al. 2004) = Wolf H, Hensel A, Kruggel F, Riedel-Heller S, Arendt T, Wahlund LO, Gertz HJ (2004): Structural correlates of mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 25, 913-924

(Xu et al. 2000) = Xu J, Kobayashi S, Yamaguchi S, Iijima KI, Okada K, Yamashita K (2000): Gender Effects on Age-Related Changes in Brain Structure. *Am J Neuroradiol* 21, 112-118

(Yue et al. 1997) = Yue NC, Arnold AM, Longstreth WT, Elster AD, Jungreis CA, O'Leary DH, Poirier VC, Bryan RN (1997): Sulcal, Ventricular, and White Matter Changes at MR Imaging in the Aging Brain: Data from the Cardiovascular Health Study. *Radiology* 202, 33-39

## Lebenslauf des Verfassers

Ich wurde am 04.01.1977 in Northeim geboren. Derzeit wohne ich mit meiner Frau Manuela Dörnte und meiner 2003 geborenen Tochter Paula Marie in Alfeld an der Leine. Nachdem ich 1996 in Osterode das Abitur ablegte, war ich im Rahmen des Zivildienstes beim DRK Osterode im Rettungsdienst tätig. Von 1998 bis 2005 studierte ich Humanmedizin an der Universität Göttingen, mit meiner Dissertation begann ich im Juli 2002 in der Abteilung Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Göttingen. Nachdem ich im Mai 2005 das 3. Staatsexamen abgelegt hatte, arbeitete ich zunächst als Assistenzarzt in der Abteilung Allgemein- und Viszeralchirurgie der Leineberglandklinik Alfeld an der Leine. Seit dem Februar 2007 bin ich als Assistenzarzt in der Abteilung Viszeral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie des Klinikums Hildesheim tätig.