Otto-von-Guericke Universität Magdeburg Medizinische Fakultät Neurologische Klinik Abteilung Experimentelle Neurologie Prof. Dr. med. Mircea Ariel Schoenfeld



Eine vergleichende Arbeit zu T1-gewichteten und Magnetisierungstransfer-MR-Aufnahmen als frühdiagnostische Verfahren zur Beurteilung von Demenzen vom Alzheimer-Typ.

DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades Dr. med. (doctor medicinae)

vorgelegt von Schlichthaar, Robert aus Jena Magdeburg 2011

Dokumentationsblatt

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der mündlichen Prüfung (Verteidigungstermin):

Gez._____

Vorsitzender der Prüfungskommission

Bibliographische Beschreibung

Robert Schlichthaar:

Eine vergleichende Arbeit zu T1-gewichteten und Magnetisierungstransfer-MR-Aufnahmen als frühdiagnostische Verfahren zur Beurteilung von Demenzen vom Alzheimer-Typ./ Dissertation. – Magdeburg: Otto-von-Guericke Universität Magdeburg, 2011. - 75 Seiten, 113 Literaturzitate, 12 Abbildungen, 10 Tabellen, 1 Anlage

Referat:

Das Krankheitsbild des Morbus Alzheimer wird mit dem konventionellen T1-gewichteten Kontrast und mit Magnetisierungstransfer-MR-Aufnahmen näher untersucht.

Hauptziel dieser Arbeit ist es, diese zwei Verfahren der Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) miteinander zu vergleichen, um den Nutzen beider für die Wissenschaft und den klinischen Alltag zu eruieren.

Zusätzlich wird erstmals geprüft, inwieweit sich die Datenverarbeitung der Voxel-basierten Morphometrie (VBM) auf Magnetisierungstransfer-MR-Aufnahmen im Bereich der Alzheimer-Demenz anwenden lässt.

Die VBM ist ein Standardverfahren zur Bearbeitung von T1 gewichteten Bildern und wurde bisher kaum innerhalb der Magnetisierungstransfer-Bildgebung, *magnetization tranfer imaging* (MTI), eingesetzt.

Diese Arbeit zeigt, dass eine Kombination von VBM und MTI möglich ist.

Gegenwärtig ist aufgrund ungleicher Voraussetzung in der Datenverarbeitung, der T1gewichtete Kontrast dem MT-Kontrast noch überlegen. Diese Untersuchung wird in ihrem Verlauf Lösungsvorschläge anbieten, die bisherige Unterschiede der Datenverarbeitung beheben und das Potential der MTI im vollen Umfang nutzbar machen könnte.

Schlüsselwörter:

Morbus Alzheimer – leichte kognitive Beeinträchtigung – Magnetisierungstransfer Bildgebung – Voxel-basierte Morphometrie – ANCOVA – Regressionsanalyse

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis Tabellenverzeichnis Abkürzungsverzeichnis	5 5 6
I. Einführung	9
II. Theoretische Grundlagen	12
1. Magnetresonanztomographie (MRT)	12
1.1 T1-,T2- und PD-gewichtete Bildgebung	12
1.2 Bestimmung des Magnetisierungstransfer-Verhältnisses,	14
magnetisation transfer ratio (MTR)	14
1.3 Klinische Bedeutung und diagnostische Möglichkeiten der MTI	16
2.Voxel-basierte Morphometrie (VBM)	19
2.1 Allgemeiner Aufbau und Notwendigkeit einer VBM	19
2.2 SPM-Standard-Templates, MNI-Atlas und a-priori-Wahrscheinlichkeitsk	arten20
2.3 Normalisierung	21
2.4 Segmentierung	22
2.5 Die einheitliche Segmentierung, "unified segmentation"	23
2.6 Glättung (smoothing)	25
3. Erläuterung und Einteilung von Demenz	26
3.1 Definition und allgemeine Einteilung von Demenzformen	26
3.2 Erläuterung Demenzen vom Alzheimer-Typ	
3.3 Diagnostische Verfahren zur Abklärung eines demenziellen Syndroms	
III. Methoden	32
1. Stichprobe	
2. Durchführung	
2. Diagnoseinstrumente	34
3.1 Magnetresonanztomographie (MRT)	34
3.2 Fragebogen: Mini-Mental-Status Test (MMST)	34
3.3 NINCDS/ ADRDA-Kriterien	35

4. Analysen und Statistik	36
4.1.1 Bestimmung der Gehirnvolumina	36
4.1.2 Statistischer Gruppenvergleich von Alter, TBV und MMST	37
4.2.1 Generierung eines MT-Gruppentemplate für die VBM der MT-Daten	38
4.2.2 Voxel-basierte Morphometrie (VBM) der MT-Daten	38
4.2.3 Voxel-basierte Morphometrie (VBM) der T1-Sequenz	39
4.3 ANCOVA und Regressionsanalyse der MTR- und T1-Daten	39
IV. Ergebnisse	41
1. Ergebnisse des TBV und deren Teilvolumina	41
2. Gruppenvergleich der beschreibenden Parameter	41
2.1 Gruppenvergleich des Parameters TBV und deren Teilvolumina	41
2.2 Gruppenvergleich des Parameters Alter	42
2.3 Gruppenvergleich des Parameters MMST	43
3.1 ANCOVA der T1-gewichteten Bilddaten	44
3.2 ANCOVA der MTR-Daten	45
4.1 Regressionsanalyse des MMST und der T1-Daten	46
4.2 Regressionsanalyse des MMST und der MTR-Daten	47
V. Diskussion	49
1. Auswertung und Interpretation der ANCOVAs	49
1.1 Vergleich der Ergebnisse der ANCOVA der MTI- und T1-Daten	49
1.2 Einordnung der Ergebnisse der ANCOVA der T1-Daten im Kontext vorangegangener Forschungsergebnisse	51
1.3 Einordnung der Ergebnisse der ANCOVA der MTI-Daten im Kontext vorangegangener Forschungsergebnisse	52
1.4 Bisherige Versuche MTI-Daten mit der konventionellen Bildgebung zu vergleichen	53
2. Auswertung und Interpretation der Regressionsanalysen	54
2.1 Vergleich der Regressionsanalysen der MTI- und T1-Daten	54
2.2 Einordnung der Ergebnisse der Regressionsanalyse des MMST und der T Daten im Kontext vorangegangener Forschungsergebnisse	⁻ 1- 55

2.3 Einordnung der Ergebnisse der Regressionsanalyse des MMST und der MTI- Daten im Kontext vorangegangener Forschungsergebnisse	56
2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse Regressionsanalysen5	57
3. Einschränkung und Nachteile der MTI5	57
4. Vorteile der MTI in Verbindung mit der VBM5	59
5. Ausblick für weitere Forschungsarbeiten5	59
VI. Zusammenfassung der Ergebnisse6	51
VII. Literaturverzeichnis6	52
VIII. Danksagung7	' 0
IX. Curriculum vitae7	′1
X. Eidesstattliche Erklärung gemäß der Promotionsordnung7	′3
XI. Anhang7	′4
1. Mini-Mental Status Test (MMST) - Fragebogen7	'4
Bibliografie7	'6

Abbildung 1	Einfluss des Hochfrequenzimpuls [11]	S. 12
Abbildung 2a-2c	Beispielbilder der konventionellen MRT	S. 14
Abbildung 3	Absorptionsspektren [14]	S. 14
Abbildung 4	Zwei-Pool-Modell [14]	S. 15
Abbildung 5	Standard-VBM [40]	S. 19
Abbildung 6	Veranschaulichende Darstellung der Segmentierung [46]	S. 23
Abbildung 7	Vereinheitlichte Segmentierung ("unfied segmentation") [41]	S. 25
Abbildung 8	Diagnostischer Ablauf, gemäß den Leitlinien November 2009 [61]	S. 30
Abbildung 9	ANCOVA, Gehirnregionen mit regionaler Atrophie in den T1-Daten	S. 45
Abbildung 10	ANCOVA, Gehirnregionen mit regionalen Veränderungen in der MTI	S. 46
Abbildung 11	Regressionsanalyse des MMST und der T1-Daten	S. 47
Abbildung 12	Regressionsanalyse des MMST und der MTR-Daten	S. 48

Abbildungsverzeichnis

Tabellenverzeichnis

Tabelle1	Stichprobenbeschreibung der Patienten	S. 31
Tabelle 2	Stichprobenbeschreibung der Probanden	S. 33
Tabelle 3	Gehirnvolumina und Teilvolumina von der Kontrollgruppe (n) und der Patientengruppe (m)	S. 41
Tabelle 4	Statistischer Gruppenvergleich des TBV, grauen-, weißen Substanz und Liquorraum	
Tabelle 5	Statistischer Gruppenvergleich des Alters	
Tabelle 6	Statistischer Gruppenvergleich des MMST	
Tabelle 7	ANCOVA, Gehirnregionen mit regionaler Atrophie in den T1-Daten	S. 45
Tabelle 8	ANCOVA, Gehirnregionen mit regionalen Veränderungen in den MTR-Daten	S. 46
Tabelle 9	Regressionsanalyse des MMST und der T1-Daten	S. 47
Tabelle 10	Regressionsanalyse des MMST und der MTR-Daten	S. 48

Abkürzungsverzeichnis

AC	anteriore Kommissur
PC	posteriore Kommissur
ACH	Amyloid-Kaskaden-Hypothese
ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
ANCOVA	Analysis of covariance
Аро Е	Apolipoprotein E
APP	Amyloid-Precursor-Protein
AßP	Amyloid-ß-Protein
CASADIL	Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy With Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy
cCT	craniale Computertomographie
CRP	C-reaktives Protein
DALY	disability-adjusted life years, die behinderungsbereinigten Lebensjahre
DCT	diskreten cosinus Transformationen
DGN	Deutschen Gesellschaft für Neurologie
DGPPN	Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV
DTI	diffusion tensor imaging, Diffusions-Tensor-Bildgebung
DT-MRT	diffusion tensor magnetic resonance imaging
EEG	Elektroenzephalografie
fMRT	funktionelle MRT
fT3	freies Triiodthyronin
fT4	freies Thyroxin
FWHM	full width at half maximum
GM	gray matter, graue Substanz
HBA1c	Glykohämoglobin
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HIV-WML	HIV-white matter lession
ICBM	International Consortium of Brainmapping
ICD	International Statistical Classification of Diseases
lgG	Immunglobulin G
IPS	idiopathisches Parkinson-Syndrom
m	männlich
MCI	mild congnitive impairment, leichte kognitive Beeinträchtigung

MHz	Megahertz
MMST	Mini-Mental-Status-Test
MNI	Montreal Neurological Institute
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomographie (femininum), Magnetresonanztomograph (masculinum)
	Das Genus femininum, "die MRT" oder das Genus masculinum, "der MRT" wird in dieser
	Arbeit immer kontextabhängig verwendet. Es wurde bewusst das oft gebräuchliche aber
	orthographische inkorrekte Genus neutrum, "das MRT" gemieden.
MS	Multiple Sklerose
MSA	Multisystematrophie
МТ	Magnetisierungstransfer, magnetization tranfer
mT	Spinausrichtung
MTI	Magnetisierungstransfer-Bildgebung, magnetization tranfer imaging
	Im Text wurde ausschließlich das Genus femininum, "die MTI" verwendet.
MTR	magnetization tranfer ratio, Magnetisierungstransfer-Verhältnis
	Im Text wurde ausschließlich das Genus neutrum, "das MTR" verwendet.
NAGM	normal-appearing gray matter
NAWM	normal-appearing white matter
NINCDS/ ADRDA	Alzheimer's Disease and Related Disorders Associatio/ National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke
PD	Protonendichte
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PML	Progressive Multifokale Leukencephalopathie
PSEN1,2	Presenilin-1,2
PSP	Progressive supranuclear palsy
PTSD	post-traumatic stress disorders
RF	Radiofrequenz
ROI	region of interest
SD	Schilddrüse
SE	Spin-Echo
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
SPGR	spoiled gradient recalled echo
SPM	statistical parametric mapping
т	Tesla

T1	Spin-Gitter-Relaxation ,Längsrelaxation
T2	Spin-Spin-Relaxation ,Querrelaxation
TBV	total brain volume, gesamtes Gehirnvolumen
TE	<i>time of echo</i> , Echozeit
TR	time of repetition, Wiederholungszeit
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
VBM	Voxel-basierte Morphometrie
vgl.	Vergleich
VOI	volume of interest
WHO	World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation
WM	white matter, weiße Substanz
YLD	years lived with disability, mit Behinderung gelebte Lebensjahre
YLL	years of life lost, verlorene Lebensjahre durch vorzeitigen Tod

Einführung

I. Einführung

Mehr als 100 Jahre, seit der umfassenden klinischen und pathologischen Untersuchung der Patientin Auguste D. von Alois Alzheimer, ist die gleichnamige Krankheit, Demenz vom Alzheimer-Typ, ein immer währendes präsentes Thema. Die weltweite Datenlage ist nicht für alle Regionen umfassend genug und qualitativ vergleichbar, um eine globale Gesamtprävalenz für das Krankheitsgebiet der Demenzen und speziell die des Alzheimer-Typs zu stellen.

In dem Artikel von der Organisation Alzheimer's Disease International [1] wurde 2005 der weltweite Krankenbestand der über 60-jährigen im Jahr 2001 auf 24 Millionen geschätzt. Zusätzlich wird in dieser Arbeit aufgrund des demographischen Wandels und des Bevölkerungsanstieges vermutet, dass es alle 20 Jahre zu einer Verdopplung der Krankheitsprävalenz der Demenzen komme. Dies würde prognostisch mit einem weltweiten Krankheitsbestand von über 42 Millionen im Jahr 2020 und von über 81,1 Millionen Menschen im Jahr 2040 einhergehen. Zwölf Experten haben diese Kalkulationen unter Verwendung von aktuellen Daten und Forschungsergebnissen mit der so genannten Delphi-Methode [2] aufgestellt. Es wurde angenommen, dass das Auftreten der Krankheit von regionalspezifischen Bevölkerungsstrukturen und vom Alter abhängig sei. In einer thematisch ähnlichen Arbeit von Wimo und Kollegen [3], in der auch von einer altersspezifischen Prävalenzen, aber von einer weltweiten Gleichverteilung der Erkrankung ausgegangen wird, wurde mit 25 Millionen Demenzpatienten für das Jahr 2000 ein ähnliche Prognose aufgestellt.

Auf Deutschland bezogen, würde das einen Krankenbestand von circa 1,2 Millionen Demenzkranken im Allgemeinen und 0,8 Millionen Alzheimer-Patienten im Speziellen für das Jahr 2010 bedeuten [4, 5].

Die Diagnose Alzheimer ist immer ein schwerwiegender Einschnitt in das Leben der Betroffenen und Angehörigen. Die WHO geht in ihrem World Health Report 2003 [6] davon aus, dass bei über 60-Jährigen die demenziellen Erkrankungen die vierthäufigste Ursache für einen Verlust an Lebensqualität bzw. Lebenszeit, gemessen in DALY, sei.

DALY ("disability-adjusted life years", die behinderungsbereinigten Lebensjahre) setzt sich dabei aus der Summe von YLL ("years of life lost", verlorene Lebensjahre durch vorzeitigen Tod) und YLD ("years lived with disability", mit Behinderung gelebte Lebensjahre) zusammen.

Damit reihe sich die Demenz gleich hinter Myokardinfarkt, zerebraler Infarkt und COPD (chronisch obstruktive Lungenerkrankung) ein.

Zu den persönlichen und familiären Belastungen, die durch Demenzerkrankungen bedingt sind, kommen auch die wirtschaftlichen Aspekte für die Gesellschaft hinzu. Nach Erhebungen des statistischen Bundesamt Deutschland [7] betrugen die Kosten des Gesundheitswesens im Jahr 2008 insgesamt 254,28 Milliarden €. Mehr als ein Zehntel dieser Kosten wurden durch Erkrankungen aus dem psychiatrischen Formenkreis verursacht, die sich ihrerseits aus hauptsächlich zwei Diagnosen zusammensetzen: der Erkrankung Demenz (ICD10 (F00-F03)) mit einem Kostenanteil von 9,3 Milliarden €, gefolgt von Platz 2 mit affektiven Störungen, wie Depression (ICD10 (F32-F34)) mit einem Kostenanteil von 5,2 Milliarden €. Im Vergleich zum Jahre 2002, als die Ausgaben für demenzielle Erkrankungen noch 7,1 Milliarden € umfassten, ergab sich ein Anstieg um 31 % in einem zeitlichen Verlauf von sechs Jahren.

Dabei muss bedacht werden, dass in diese Kostenanalyse nur Ausgaben für medizinische Heilbehandlung, Gesundheitsausgaben für Prävention, Rehabilitation und Pflege eingehen. Die zusätzlichen Ausgaben der privaten Haushalte für die Pflege von Angehörigen, die nicht durch Versicherungen und Förderprogramme abgedeckt werden, sind in diese Kalkulationen nicht angeführt.

Bisher gibt es noch kein frühdiagnostisches Verfahren, welches mit ausreichender Sicherheit die Krankheit Alzheimer-Demenz beweist oder ausschließt. Es handelt sich auch nach 100-jähriger Forschungsarbeit immer noch um eine Ausschlussdiagnostik, was bei der Abklärung eine umfangreiche, teilweise invasive und auch kosten- und zeitintensive Diagnostik nach sich zieht.

Dieser aufwändige, aber meist genaue diagnostische Apparat ist gegenwärtig insofern von Bedeutung, da die unterschiedlichen Entstehungsursachen des demenziellen Syndroms auch verschiedene Therapien und prognostischen Verläufe zur Folge haben.

Des Weiteren wäre die Fehldiagnose Demenz ein fatales Problem, da es eine massive Einschränkung des täglichen Lebens bedeuten würde. In unserer leistungsorientierten Gesellschaft besteht das Problem der Stigmatisierung und der sozialen Ausgrenzung – bei jeglichem Auftreten von schwerwiegenden Erkrankungen.

Zukünftig kommt der Frühdiagnose eine weitere wichtige Bedeutung zu. Momentan gibt es noch keine erfolgreiche Therapie der Demenz vom Alzheimer-Typ. Im Falle des ersehnten Durchbruchs auf dem Gebiet der Alzheimer-Behandlung ist eine rechtzeitige Diagnose von Nöten.

Ohne Diagnose kommt es nicht zur Therapie und ohne Therapie besteht nicht die Notwendigkeit des rechtzeitigen Erkennens der Problematik. Erst der Fortschritt auf

beiden Gebieten, der Diagnostik und der Therapie, wird eine optimale Versorgung des Patienten gewährleisten.

Ein wissenschaftlicher Schwerpunkt innerhalb der Frühdiagnose der Alzheimer-Demenz liegt bei den medizinischen Bildgebungen. Viele Verfahren in den Bereichen der cranialen Computertomographie (cCT) mit und ohne Kontrastmittel, der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und der Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) wurden getestet.

Ein sehr großes Gebiet nimmt die strukturelle Magnetresonanztomographie (MRT) mit ihren zahlreichen Möglichkeiten der Kontrastgestaltungen wie T1-, T2- oder PD-gewichtete Aufnahmen und die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) ein.

Bisher konnten diese Verfahren sich nicht etablieren, sei es aufgrund von mangelnder Spezifität, Sensitivität, potentiell schädigendem Kontrastmittel und Strahlung oder zu zeitaufwendigen, kostenintensiven und im klinischen Alltag schwer umsetzbaren Verfahren.

Ein neuer Hoffnungsträger unter den bildgebenden Verfahren könnte die magnetization transfer imaging (MTI) sein. Die bisherigen strukturellen MRT-Kontraste können nur einen Volumenverlust detektieren, der unter anderem durch einen neuronalen Zellverlust entsteht, welcher erst in einer Spätphase der Alzheimer-Demenz auftritt [8, 9].

Die MTI kann schon frühe histopathologische Veränderungen auf der Ebene der Makromoleküle [10], wie das axonumhüllende Myelin sichtbar machen. Bei dieser Technik werden Wasserstoffprotonen genau dieser Makromoleküle angeregt. Sie agieren über komplexe physikalische Wechselwirkungen mit Wasserstoffprotonen des sie umgebenden Wassers und erzeugen einen neuartigen Kontrast – die MTI.

In der Vergangenheit wurde der Morbus Alzheimer schon mehrfach mit der MTI untersucht. Dieses Thema wird ausführlich im Kapitel 1.3 und 2.3 der V. Diskussion erörtert.

Bei vielen anderen neurologischen Erkrankungen, die ebenfalls mit einem histopathologischen Korrelat einhergehen, kam die MTI zum Einsatz und erbrachte bei der Erforschung dieser Krankheitsbilder viele neue Erkenntnisse. Eine Auflistung folgt im Kapitel 1.3 der II. Theoretische Grundlagen.

II. Theoretische Grundlagen

1. Magnetresonanztomographie (MRT)

1.1 T1-,T2- und PD-gewichtete Bildgebung

Die Signale zur Rekonstruktion von MR-Bildern stammen von den Protonen des Wassers im Gewebe. Durch ein hohes statisches Magnetfeld B₀, bei klinischen Geräten meist im Bereich zwischen ein – drei Tesla (T), wird ein Populationsüberschuss der Kernspins, im niedrigeren Energieniveau thermodynamisch, gemäß der Boltzmann-Verteilung erreicht. Es führt zu einer messbaren Magnetisierung in Richtung des angelegten Magnetfeldes, der Longitudinalmagnetisierung. Die Kernspins der Protonen präzedieren in Richtung des Feldes B₀ mit einer Eigenfrequenz, der jeweiligen Lamorfrequenz, CD (vgl. Formel 1). Diese ist proportional zur magnetischen Feldstärke B₀. Das gyromagnetische Verhältnis (χ) ist dabei von der Art der Protonen abhängig. Bei einer Feldstärke von einem Tesla liegt die Eigenfrequenz für Wasserstoffprotonen bei 42,58 Megaherz (MHz).

$$\Box = \gamma * B_{0(1)}$$

Wird zusätzlich ein Radiofrequenz (RF)-Impuls (moduliertes Wechselfeld mit der Lamorfrequenz, etwa 64 MHz bei 1,5 Tesla) mit einer Kopf- oder Ganzkörperspule appliziert, resultiert die Auslenkung der Kernspins aus ihrer Gleichgewichtslage. Dies führt zu einer messbaren transversalen Magnetisierung (senkrecht zu B₀), welches als induzierte Spannung in den Empfangsspulenelementen registriert werden kann. Durch einen in der Leistung angepassten Hochfrequenzimpuls (90° Kippwinkel) wird die Magnetisierung in die Transversalebene gekippt und präzediert in der x-y-Ebene (vgl. Abbildung 1).

Abbildung 1: Einfluss des Hochfrequenzimpuls

Φ

Z

Spule

m,



Nach Abschalten des RF-Impulses kehren die Spins, ausgelöst durch Relaxationsprozesse mit der Umgebung (Spin-Gitter-Relaxation), in die Ausgangsposition (in Richtung z-Achse, bzw. B₀) zurück. Dabei geben die Spins ihrerseits RF-Impulse ab, welche eine Spannung in den Empfangsspulen induzieren, die gemessen und weiter verarbeitet werden. Diese Ausrichtung erfolgt exponentiell, gemäß Formel (2).

$$M_{z}(t) = M_{0} \left(1 - c \times \epsilon^{-\frac{t}{T_{1}}} \right)$$
⁽²⁾

M₀ definiert die Stärke der Magnetisierung in Richtung B₀ im Gleichgewichtszustand. Die Zeit bis sich ca. 63 % der Magnetisierung wieder im Ausgangszustand befindet, wird T1-Zeit genannt und liegt bei 1,5 T in grauer Substanz bei ca. 809 ms, in weißer Substanz bei ca. 680 ms und im Liquor bei ca. 2500 ms [12]. Durch entsprechende Bildgebungssequenzen am Scanner (Spin-Echo oder Gradienten-Echo) mit spezifischen Echo- und Wiederholungszeiten (TE und TR) lässt sich ein typischer T1-Kontrast erreichen, der im Gehirn die graue Substanz dunkel, die weiße Substanz hell und den Liquor dunkel erscheinen lässt.

Der Abfall der transversen Magnetisierung in der x-y-Ebene durch Dephasierung der Spins wird Spin-Spin-Relaxation genannt und lässt sich mit der transversen Relaxationzeit T2 beschreiben. Die T2-Zeit gibt an, wann die Magnetisierung in Transversalrichtung auf 37 % des maximalen Wertes zurückgegangen ist. Beim T2-Kontrast erscheinen der Liquor hell, die graue Substanz weiß und die weiße Substanz grau.

Die T1- und T2-Zeiten sind unabhängig voneinander und können durch Variation von TE (Echozeit, *time of echo*) und TR (Wiederholungszeit, *time of repetition*) innerhalb der Bildgebungssequenzen zu unterschiedlichen Bildkontrasten führen. Wenn in der Sequenz die TE und die TR kurz gehalten werden, wird ein T1-gewichtetes Bild (vgl. Abbildung 2a) erzeugt. Bei langer TE und TR entsteht eher ein T2-gewichtetes Bild (vgl. Abbildung 2b). Für einen protonengewichteten Kontrast (*proton density*-, PD-Kontrast) wird eine lange TR und eine kurze TE bevorzugt (vgl. Abbildung 2c).

Abbildung 2a-2c Beispielbilder der konventionellen MRT



Diese drei Querschnitte des menschlichen Gehirns wurden jeweils mit einem T1-, T2- und PD-Kontrast aufgenommen. (Quelle: Bildmaterial von der neurologischen Universitätsklinik Magdeburg zur Verfügung gestellt, Proband: Robert Schlichthaar)

1.2 Bestimmung des Magnetisierungstransfer-Verhältnisses, magnetisation transfer ratio (MTR)

Zur Beschreibung des MTR werden die Wasserstoffprotonen in einen freien Pool von Protonen, Bestandteile der im Gewebe befindlichen Wassermoleküle, und in einen festen Pool von Protonen, welche an Makromoleküle gebunden sind, eingeteilt. Dieses Modell wird ausführlich in den Arbeiten von Graham und Henkelman erörtert [13, 14]. Herkömmliche Bildsequenzen wie T1- und T2-gewichtete Bilder arbeiten mit so genannten *"on-resonance"* RF-Impulsen. Dieser Impuls hat bei einem 1,5 Tesla-MRT in etwa 63,87 Megahertz (MHz) und sättigt die freien Protonen direkt.

Bei der MT-Sequenz wird im Gegensatz ein *"off-set"* RF-Puls verwendet, welcher hauptsächlich die festen, gebundenen Protonen der Makromoleküle sättigt, weil diese ein viel breiteres Absorptionsspektrum als die freien Protonen besitzen (vgl. Abbildung 3).



Abbildung 3: Absorptionsspektren

Die Abbildung zeigt das Verhalten von freien und gebundenen Protonen nach Applikation eines Hochfrequenzimpuls. Die freien Protonen im *"liquid pool*" haben ein sehr schmales Absorptionsspektrum, während die Protonen der Makromoleküle ein sehr breites Absorptionsspektrum haben. Das Absorptionsspektrum wird in der Abweichung Δ vom *"onresonance*" RF-Impuls, welcher in der Graphik 0 Hz entspricht, angegeben. (Originalquelle: [14]) Die T2-Relaxation der gebundenen Protonen ist sehr kurz und beträgt weniger

als 1 ms. Dadurch ist eine direkte Messung am MR-Scanner nicht möglich. Deshalb wird der Magnetisierungstransfer benötigt. Die gesättigten Protonen der festen Fraktion besitzen die Eigenschaft, einen Teil der longitudinalen Magnetisierung von den freien Protonen zu übernehmen. Dieser Austausch von longitudinaler Magnetisierung, die indirekte Sättigung von freien Protonen, wird Magnetisierungstransfer genannt.

In welchem Ausmaß chemische Vorgänge oder Wasserstoffbrückenbindungen mit ihren Dipoleigenschaften daran beteiligt sind, ist noch nicht genau geklärt.

Der Magnetisierungstransfer wird in diesem Zusammenhang gut durch das Zwei-Pool-Modell beschrieben (vgl. Abbildung 4).



Diese Graphik zeigt das Zwei-Pool-Modell. A entspricht dem Pool der freien und B dem Pool der gebundenen Protonen. R_A und R_B sind die jeweiligen T1-Relaxationsraten. R ist der Austausch der Magnetisierung (*Magnetization transfer*, MT). (Originalquelle: [14])

Die Fraktion A entspricht den freien und die Fraktion B den fest gebunden Protonen. Die schattierten Bereiche stellen die gesättigten Spins und die nicht-schattierten Bereiche die Spins in longitudinaler Ausrichtung der jeweiligen Fraktion von Protonen dar. R_A und R_B sind die T1-Relaxationsraten, die invers zu den jeweiligen T1-Zeiten sind. Mit R wird der eigentliche Effekt, der Austausch von longitudinaler Magnetisierung, dargestellt.

Insgesamt ereignet sich eine direkte Sättigung der fest gebundenen Protonen der Fraktion B, welche über Transferprozesse zu einem Verlust an longitudinaler Magnetisierung des Pool A führen.

Die Implementation des Messverfahrens am MR-Scanner erfolgt, indem nacheinander zwei weitgehend identische Sequenzen gemessen werden, von denen die eine PDgewichtet ist und die andere einen zusätzlichen Hochfrequenzimpuls für den Magnetisierungstransfer enthält. Dieser Impuls wird im off-Resonanz-Bereich, welcher eine Abweichung (Δ) meist im kHz-Bereich hat, eingestrahlt. Er ist wesentlich breiter als die üblichen Hochfrequenzimpulse in der Bildgebung. Es werden demnach Bilder mit PDund MT-Kontrast generiert. Mit Hilfe dieser PD- und MT-Bilder wird das Magnetisierungstransfer-Verhältnis (MTR) berechnet. Durch die Definition des MTR über das Verhältnis von Intensitäten ist der Vorteil gegeben, dass ein quantifizierbares Maß, welches Gewebeeigenschaften repräsentiert, verfügbar ist (vgl. Formel 3).

MTR = (PD-MT) / PD (3)

Zusammenfassend ist die Hauptintention bei der MTI eine indirekte Sättigung von freien Protonen über die direkte Sättigung von festen Protonen von Makromolekülen. Diese Moleküle sind zum einen Phospholipide und Cholesterin in biologischen Membranen, welche vermehrt im Myelin von Axonen vorkommen oder zum anderen Proteine von Organellen der Zellkörper. Eine Veränderung im Intensitätsniveau von MTR-Bildern lässt immer Rückschlüsse auf den Grad der Organisation des Gewebes zu.

1.3 Klinische Bedeutung und diagnostische Möglichkeiten der MTI

Der MT-Kontrast hat ein breites Anwendungsspektrum in der Medizin. Er eignet sich als zusätzliche diagnostische Bildgebung bei vielen neurologischen Erkrankungen, die mit einer makroskopischen, aber auch mit histopathologischen Veränderungen einhergehen.

Mit den herkömmlichen MRT-Sequenzen, wie PD-, T1 oder T2-gewichteten Bildern sind diese histopathologischen Manifestationen nicht zu erfassen.

Der Informationsgewinn wurde schon 1994 in der Arbeit von Grossman und Kollegen [15] beschrieben und mögliche diagnostische Einsatzgebiete aufgezählt. Diese sind beispielsweise Multiple Sklerose (MS), zerebrale Metastasen, Waller'sche Degeneration bedingt durch verschiedene Ursachen, optische Neuritis, intrakranielle Blutungen, Veränderungen unter HIV-Infektion sowie MR-Angiographie.

In der Arbeit von van Buchem und Kollegen [16] wird auch die Möglichkeit einer quantitativen Einteilung von Effekten erwähnt. In einer ausgewählten Zielstruktur ist damit eine Graduierung von Pathologien möglich. Je höher der Intensitätsabfall des MTR ist, desto stärker sei voraussichtlich der Verlust von Makromolekülen.

Bei pathologischen Veränderungen des Gehirns wird meist zwischen Veränderungen der grauen und der weißen Substanz unterschieden.

Zu Beginn wurde bei der MTI das Hauptaugenmerk auf quantitativ erfassbare Degeneration der weißen Substanz, der Myelinscheiden der Axone [17], aber auch der Minderung der Axonendichte [18] gelegt.

Auch physiologische Veränderungen der weißen Substanz wurden mit der MT-Bildgebung untersucht. Bei der Entwicklung des kindlichen Gehirns geht der Grad der Myelinisierung

mit einem Anstieg der Intensität im MTR [17] einher. Im Alterungsprozess zeigt sich dieses Phänomen in umgekehrter Richtung [19, 20]. In der Arbeit von Ge und Kollegen wurde gezeigt, dass es etwa ab dem 40. Lebensjahr sowohl zur Abnahme der weißen Substanz, als auch zu einem gewissen Teil zur Abnahme der grauen Substanz kommen kann.

Die MTI kann histopathologische Korrelate auch in der grauen Substanz darstellen.

Im zeitlichen Verlauf der Entwicklung der MT-Bildgebung war anfangs die graue Substanz eher von untergeordnetem Interesse.

Die Multiple Sklerose ist eine der ersten Erkrankungen, die sehr umfangreich mit der MTI untersucht wurde. Eine der ersten Veröffentlichungen war zu diesem Thema von Grossman und Kollegen [15]. Diese beschreibt krankheitsspezifische, aber auch quantitative Veränderungen in der weißen Substanz durch Myelinverlust, so genanntes *"low MTR", "*niedriges MTR". Regionen mit weniger starken Intensitätsverlusten seien am ehesten durch reaktive Ödeme bedingt.

Außerdem wurde noch die Möglichkeit erwähnt, die MTI mit dem Kontrastmittel Gadolinum zu kombinieren, um mögliche Effekte zu verstärken, aber auch, um Defekte der Blutgehirnschranke aufzudecken.

Im gleichen Jahr kamen Gass und Kollegen [21] zu ähnlichen Resultaten bezüglich der quantitativen Einteilung des Destruktionsausmaßes. Zusätzlich erwähnten sie, dass sich die MT-Bildgebung zur Verlaufskontrolle der MS unter Therapie eignen könnte.

Ein weiteres großes Krankheitsgebiet, welches durch den MT-Kontrast gut zu quantifizieren ist, ist der Morbus Parkinson oder parkinsonoides Syndrom anderer Ursache. Eine bis dahin fast ausschließlich klinische Einteilung war unzureichend und fehlerhaft. In der Arbeit von Eckert und Kollegen [22] konnte gezeigt werden, dass mit der MTI eine Differenzierung zwischen den Erkrankungen M. Parkinson (idiopathisches Parkinson-Syndrom, IPS), Multisystematrophie (MSA) und progressive supranukleäre Blickparese (PSP: *Progressive supranuclear palsy,* auch: Steele-Richardson-Olszewski-Syndrom) möglich sei.

Die vorhandenen pathologischen Veränderungen sei für die jeweilige Ursache des parkinsonoiden Syndroms spezifisch und manifestieren sich in der weißen Substanz, aber auch in den Basalganglien wie beispielsweise Substantia nigra, Putamen, Globus pallidus und Nucleus caudatus.

Im Bereich der traumatischen Gehirnverletzungen [23] konnte belegt werden, dass bei Patienten mit einem leichten Schädelhirntrauma, leichten kognitiven Defiziten aber einem unauffälligen konventionellen MRT, unter Verwendung des MT- Kontrastes, doch pathologische Effekte im Splenium des Corpus Callosum zu finden waren.

Diese Erkenntnisse decken sich mit jenen Resultaten, welche im Tierversuch [24-26] gewonnen wurden. Es konnte gezeigt werden, dass nach gezieltem Erzeugen eines axonalen Schadens eine Verringerung des MTR zu finden war, selbst wenn in einer vergleichenden T2-gewichteten Aufnahme [25] und bei gleichzeitiger Anwendung von Gadolinum als Kontrastmittel [26] keine Effekte vorhanden waren.

Des Weiteren behauptete sich der MT-Kontrast im medizinischen Gebiet des zerebralen Infarktes. Dazu wurde eine Studie durchgeführt, in der Patienten an einer seltenen autosomalen Gefäßerkrankung namens CASADIL (*Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy With Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy*) leiden, die das Auftreten von Schlaganfällen erheblich begünstigt [27]. Das MT-Verfahren bestätigte die in PD-gewichteten Bildern gefundenen Effekte. Zusätzlich wurden noch weitere Auffälligkeiten gefunden, welche sich in PD-gewichteten Bildern als unauffällige Areale, "normal-appearing white and -gray matter" (NAWM und NAGM), darstellten.

Bei HIV-assoziierten, früh zerebral auftretenden Ereignissen ist die MT-Messung von eher geringerer Bedeutung. Von Grossman und Kollegen [15] wurden beispielsweise nur geringfügige Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen entdeckt und deswegen erst spät eintretende Effekte im Krankheitsverlauf vermutet. Doch sei mit dem MT-Kontrast die AIDS-induzierten Veränderungen der weißen Substanz, *"HIV-white matter lession"* (HIV-WML), Hyperintensitäten in T2-gewichteten Bildern und die durch das JC-Virus ausgelöste Progressive Multifokale Leukencephalopathie (PML) zu unterscheiden [28]. Die PML tritt ihrerseits vermehrt bei Immuninsuffizienz auf. Der Intensitätsabfall im MTR sei wesentlich ausgeprägter in der PML, welche durch eine starke Demyelinisierung bedingt ist. In der AIDS-induzierten HIV-WML sei der Intensitätsabfall wesentlich geringer ausgeprägt und eher als eine Gliosis zu werten.

Weitere Krankheitsbilder, die mit dem MT-Kontrast untersucht wurden, sind unter anderem Neuroborreliose [29], Tuberkulose mit zerebraler Beteiligung [30], Prionenerkrankung vom Typ "Bovine spongiforme Enzephalopathie" (BSE) [31], Epilepsie [32], Migräne [33], systemischer Lupus Erythematodes mit Beteiligung von Hirnsubstanz [34], Corea Huntington [35], Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) [36] sowie das Tourette-Syndrom [37]. Sie werden an dieser Stelle nur der Übersicht und Vollständigkeit halber namentlich erwähnt.

Die Bedeutung des MT-Kontrast in Bezug auf das weite Gebiet der demenziellen Erkrankungen wird später in den Kapiteln 1.3 und 2.3 der V. Diskussion ausführlich behandelt.

2.Voxel-basierte Morphometrie (VBM)

2.1 Allgemeiner Aufbau und Notwendigkeit einer VBM

In dieser Arbeit wird für die Datenverarbeitung ein Verfahren mit dem Namen Voxelbasierten Morphometrie, *"Voxel Based Morphometrie"* (VBM) verwendet [38]. Sie ermöglicht den Vergleich der kleinsten Volumeneinheit – Voxel – der MRT-Datensätze schrittweise miteinander. Somit ist eine genaue anatomische Lokalisationsbeschreibung von signifikanten Effekten über das gesamte Gehirn möglich. Die VBM ist eine für T1gewichtete Bilder entwickelte Prozedur und sie wurde methodisch in dieser Arbeit weitestgehend an die MT-Datensätze angepasst.

Die T1-, PD- und MT-Datensätze werden mit SPM8 (*statistical parametric mapping*) [39] unter Verwendung von Matlab7.9 (MathWorks Inc.) bearbeitet. Alle Arbeitsschritte der VBM und ein Großteil der anschließenden statistischen Auswertungen werden durch SPM8 verwaltet.



Es handelt sich um einen Metaplan, welcher die einzelnen Arbeitsschritte (rote Schrift) der Standard-VBM zusammen fasst. Die Bilder auf der rechten Seite entsprechen den jeweiligen Datenformaten, die bei der VBM entstehen. (Quelle: Das Bildmaterial wurde von der neurologischen Universitätsklinik Magdeburg zur Verfügung gestellt und stammt von einem Proband aus der Kontrollgruppe. Inhaltlich orientiert sich die Abbildung an dem Standard-Protokoll [40].)

Ursprünglich bestand eine VBM nach dem Standard-Protokoll [40] (vgl. Abbildung 5) aus einer Normalisierung, gefolgt von einer Segmentierung und letztendlich aus einer Glättung (*smoothing*).

Später wurde dieses Protokoll zur "optimierten VBM" verändert. Es war der erste Versuch einer Kombination von Segmentierung und Normalisierung. Aufgrund der kurzen Präsenz in der Entwicklung der VBM wird dieses Verfahren nicht näher erläutert und nur der Vollständigkeit halber erwähnt.

Es wurde durch das Prinzip der *"unified segmentation"* [41] abgelöst. Die aktuellen Version endes SPMs, die Version 5 und 8, nutzen den Algorithmus der *"unified segmentation"*. Die Grundidee der optimierten VBM, der Kombination mehrerer Arbeitsschritte, wurde wieder aufgegriffen. Der Hauptunterschied ist die Entwicklung eines Kreisprozesses, indem unter anderem die Segmentierung und die Normalisierung integriert sind und wiederholt durchlaufen werden. Eine genaue Beschreibung folgt im Kapitel 2.5 II. Theoretische Grundlagen.

2.2 SPM-Standard-Templates, MNI-Atlas und a-priori-Wahrscheinlichkeitskarten

Innerhalb der VBM werden für bestimmte Verarbeitungsschritte sowohl Templates als auch a-priori-Wahrscheinlichkeitskarten, *Tissue Probabilistic Atlases* benötigt. Die Templates sind für den Arbeitsschritt der Normalisierung und die a-priori-Karten für den Arbeitsschritt der Segmentierung notwendig. Beide erfüllen den Zweck einer Art Schablone, Maske oder Referenzkarte.

Eines der ersten Template, das MNI-Template wurde vom *Montreal Neurological Institute* aus 305 Einzelgehirnen aufgebaut [42]. Diese wurden, in einer 9 lineare Parameter beinhaltenden Transformation, aufeinander projiziert. Anschließend wurde der Datensatz über manuell gesetzte anatomische "Landmarken", wie der anterioren Kommissur (AC) und posterioren Kommissur (PC) an den stereotaktischen Raum von Talairach und Tournoux angepasst [43].

Das MNI-Template ist insgesamt gesehen ein dreidimensionaler, anatomischer Atlas.

Er wird später genutzt um automatisch den gewonnen Koordinaten die jeweiligen anatomischen Strukturen zuzuordnen (vgl. Kapitel 4.3 III. Methoden).

Die SPM-Standard-Templates für die jeweiligen T1- sowie PD-Kontraste wurde von dem *International Consortium of Brainmapping* (ICBM) unter Leitung von Mazziotta und Toga[44, 45] generiert. Dabei wurden die MRT-Datensätzen von 452 Kontrollpersonen im entsprechenden Kontrast auf das MNI-Template durch eine 12 Parameter beinhaltende lineare Transformation aufeinander projiziert. Diese Parameter bestehen aus Verschiebung, Verzerrung, Größenskalierung und Rotation jeweils in der x-, y- und z-Achse. Es entstehen unter anderem T1- und PD-Standard-Templates.

Als a-priori-Wahrscheinlichkeitskarten für graue und weiße Substanz sowie Liquor wird das T1-Standard-Template anhand der Voxelintensität in die drei Gewebetypen eingeteilt. Dadurch entstehen Referenzkarten die für eine Gewebeart ausschließlich die dazugehörigen Voxel beinhaltet.

2.3 Normalisierung

Die Normalisierung unter SPM8 passt räumlich/stereotaktisch die MRT-Daten an die SPM-Standard-Templates an. Es handelt insgesamt sich dabei um eine grobe Anpassung globaler Strukturunterschiede und nicht mikroanatomischer Strukturen. Ziel der Normalisierung ist es, dass die Gehirne der einzelnen Individuen übereinander projiziert werden, damit jeweils gleiche Strukturen miteinander verglichen werden können. Dabei sollen physiologische Unterschiede heraus gerechnet werden, die durch Kopfform und Kopfgröße bedingt sind. Die pathologischen Veränderungen müssen erhalten bleiben.

Wäre die Normalisierung zu präzise, würden letztendlich alle Effekte insoweit minimiert, dass keine signifikanten Ergebnisse mehr zu quantifizieren wären.

Der erste Schritt der Normalisierung ist eine Art Co-Registrierung des Template und der zu untersuchenden Datensätze, um beide deckungsgleich übereinander zu projizieren. Dieses wird durch eine zwölf Parameter beinhaltende, lineare, affine Transformation erreicht. Diese Parameter bestehen aus Verschiebung, Verzerrung, Größenskalierung und Rotation jeweils in der x-, y- und z-Achse. Die Linearität sagt bei diesem Verfahren aus, dass alle Änderungen den gesamten Datensatz betreffen und die jeweiligen relativen Verhältnisse gleich bleiben. Im Gegensatz zu früheren Verfahren wird bei SPM8 auf eine Extraktion von extrazerebralen Strukturen von Haut und Schädelknochen verzichtet, da sie indirekt in der Segmentierung abläuft.

Als nächstes werden die Köpfe in so genannte *"deformation-fields"*, eine Art 3-D-Raster eingeteilt. Die einzelnen Fraktionen dieser Einteilung werden durch nicht lineare

Deformationen, welche mit diskreten cosinus Transformationen (DCT) in x-, y- und z-Richtung arbeiten, insoweit gestreckt oder gestaucht, so dass Unterschiede zwischen den einzelnen Teilvolumen des Deformationsfeldes zwischen Template und Bildern minimiert werden.

Der Hauptnutzen der Normalisierung besteht darin, dass anatomische Gehirnareale einzelner Datensätze im Raum deckungsgleich sind. Dies schafft die Voraussetzung, dass zum Beispiel die Auswertung von funktionellen Daten der fMRT oder eine vergleichende Statistik von Gehirnstrukturen einer Stichprobe möglich ist. Ein weiterer Vorteil entsteht durch die Angleichung der Daten an das MNI-Koordinatensystem, wodurch eine präzise Beschreibung von eventuellen Effekten ermöglicht wird. Dadurch wird bei allen Gehirnen auch der "*Origin"*, "Ausrichtungspunkt", an die anteriore Kommissur (AC) gelegt und die MRT-Schichtung nach der bikommissuralen axiale Ebenen (AC-PC) ausgerichtet, was für die spätere Segmentierung essentiell ist.

2.4 Segmentierung

Die Segmentierung wurde in den letzten Jahren durch zusätzliche Algorithmen immer komplexer und präziser. Bei der ursprünglichen Segmentierung werden die einzelnen Voxel in drei Gewebetypen (graue und weiße Substanz sowie Liquor) eingeteilt. Zwei Verfahren sind dazu notwendig (vgl. Abbildung 6). Zum einen wird mit Hilfe des Gaußschen-Verteilungs-Modells, *"Gaussian Mixture Model Cluster Analyse"*, in dem jede Verteilung von Intensitäten eine Gewebeart zugeordnet ist, eine erste Klassifikation der Voxel vorgenommen.

Zum anderen werden die Voxel mit a-priori-Wahrscheinlichkeitskarte (Bayesian Priors) für Liquor, graue und weiße Substanz verglichen. Dadurch werden schon im Vorfeld unmögliche Lokalisationen für bestimmte Gewebetypen aus- und logische, mögliche Lokalisation eingeschlossen. Deswegen ist es eine wichtige Voraussetzung, dass die Ausrichtung der Volumendaten an die a-priori-Wahrscheinlichkeitskarten gegeben ist.





a-priori-Wahrscheinlichkeitskarten

Die Graphik ist eine veranschaulichende Darstellung der Segmentierung. Sie zeigt unten links die gaußschen Intensitätsverteilungen der verschiedenen Gewebetypen. Zusätzlich wird unten eine a-priori-Wahrscheinlichkeitskarte für die graue Substanz abgebildet. Das segmentierte Bild auf der rechten Seite entsteht über die verbundene Wahrscheinlichkeit der gaußschen Intensitätsverteilungen und der a-priori-Wahrscheinlichkeitskarte. Die Texte des Originalbildes wurden inhaltlich in die deutsche Sprache übersetzt. (Quelle: [46])

2.5 Die einheitliche Segmentierung, "unified segmentation"

Der Ausdruck der *"unified segmentation"* ist etwas irreführend. Die Neuerungen dieser Weiterentwicklung beziehen sich nicht ausschließlich auf den Arbeitsschritt der Segmentierung, sondern vielmehr auf dem gesamten Aufbau der VBM (vgl. Abbildung 7).

Ein Hauptproblem bei der VBM ist, dass jeweils eine qualitativ gute Normalisierung eine vorherige gute Segmentierung bedingt und umgekehrt für eine Segmentierung gute normalisierte Daten notwendig sind.

Dieses Problem wurde mit dem Verfahren der *"unified segmentation"* [41] gelöst, indem eine Normalisierung, eine Segmentierung und eine Segmentierungsinhomoginitäskorrektur (*"bias correction"*) kombiniert werden. Es kommt zu mehreren Durchläufen dieser drei Prozesse, bis eine ausreichende Übereinstimmung der Daten mit den a-priori-Wahrscheinlichkeitskarten für die unterschiedlichen Gewebetypen erzielt wird.

Für den Aufbau dieser Karten siehe Kapitel 2.2 der II. Theoretische Grundlagen.

Die letztgenannte Korrektur, *"bias correction"*, dient dazu Artefakte in der Signalintensität zu beheben, die durch ein inhomogenes Magnetfeld entstanden sind. Zum anderen ist sie notwendig, um Veränderungen auszugleichen, die durch einzelne Verarbeitungsschritte der Normalisierung entstandenen sind. Mögliche Entstehungsursachen von Artefakten werden in einer Arbeit von Sled JG [47] genauer analysiert.

Als Ergebnis der *"unified segmentation"* entstehen letztendlich normalisierte Datensätze, die eine gute Beurteilung von regionalen Unterschieden in der relativen Konzentration von grauer und weißer Substanz zulassen.

Unter SPM besteht zusätzlich die Möglichkeit in einer Modulation der Datensätze.

Dieses Prinzip ist notwendig um natürliche Unterschiede wie die Varianz der individuellen Kopf- und Gehirngröße in der statistischen Verarbeitung anzupassen.

Innerhalb der Normalisierung kommt es bei einem kleinem Ausgangsgehirn zu einer relativen Zerrung und bei einem großem Ausgangsgehirn zu einer relativen Stauchung des Datensatzes.

Bei der Modulation führt eine Zerrung der Skalierung zu einer Steigerung und eine Stauchung der Skalierung zu einer Minimierung der Intensität der einzelnen Voxel.

In den modulierten, normalisierten Bilder sind alle Veränderungen, die durch die Normalisierung entstanden sind, somit in den Voxeln gespeichert.

Die modulierten Datensätze eigenen sich zum Vergleich der absoluten Volumenunterschiede der einzelnen Gewebetypen. Während unmodulierte Daten einen Vergleich der relativen Konzentrationsunterschiede der Gewebetypen ermöglicht.

Abbildung 7: Vereinheitlichte Segmentierung ("unified segmentation")



Es handelt sich um einen Metaplan, welcher die einzelnen Arbeitsschritte (rote Schrift) der VBM unter Verwendung der *"unified segmentation"* zusammen fasst. Die Bilder rechts entsprechen den jeweiligen Datenformaten, die bei der VBM entstehen. (Quelle: Das Bildmaterial wurde von der neurologischen Universitätsklinik Magdeburg zur Verfügung gestellt und stammt von einem Probanden aus der Kontrollgruppe. Inhaltlich orientiert sich die Abbildung an die VBM in Kombination mit der "unified segmentation" [41].)

2.6 Glättung (smoothing)

Bei der Glättung wird jeder einzelne Voxel mit seiner Umgebung in Bezug gebracht und die Signalintensitäten mit einem so genannten *"smoothing kernel"* verändert. Es kommt zur Glättung größerer Abweichungen. Die Glättungsfunktion, die unter SPM8 verwendet wird, ist eine Gauß-Funktion, *"Gaussian kernel"* (vgl. Formel 4). Durch Veränderung des *"full width at half maximum"* (FWHM), kann das Ausmaß der Glättung festgelegt werden, wobei σ der Standardabweichung in der Gauß-Kurve entspricht.

$$FWHM = (8*ln2)^{1/2} \sigma$$
 (4)

Bei dem verwendeten *smoothing* bildet jeder Voxel den Mittelpunkt und die Nachbarvoxel die Schenkel seiner eigenen Gauß-Verteilung. Je breiter die Gauß-Funktion gewählt wird, desto mehr Nachbarvoxel werden berücksichtigt und desto glatter wird das gesmoothte

Bild. Meist wird ein FWHM von 4 x 4 x 4 (isotroper 4 mm Gauß-Kernel) bis hin zu 12 x 12 x 12 (isotroper 12 mm Gauß-Kernel) verwendet.

Bei dem eingesetzten *"smoothing kernel"* muss die *"matched filter theorem"* [48], die Theorie des passenden Filters, berücksichtigen werden. Dabei orientiert sich die Wahl des FWHM an der Auflösung der MRT-Datensätze und der Größe der vermuteten Effekte. Je größer die Zielstruktur und die zu erwartenden Effekte, desto größer muss der Kernel gewählt werden.

Die wissenschaftliche Arbeit von Jones und Kollegen [49] setzt sich umfangreich mit der Frage des zu nutzenden FWHM-Filter unter VBM-Analysen bei den fMRT- und DT-MRT-Datensätzen auseinander. Es wird die Empfehlung gegeben, den Glättungs-Kernel in einer Größenordnung von dem Zwei bis Dreifachem der Voxeldimension der Datensätze zu wählen. Bei einer Voxeldimension von 2mm x 2mm x 2mm wird dementsprechend ein isotroper Gauß-Kernel von 4mm -6mm benötigt.

Die SPM8-Bedienungsanleitung empfiehlt generell für konventionelle MRT-Daten einen isotropen Gauß-Kernel von 5mm. Die Anleitung geht inhaltlich dabei aber nicht näher auf die Abhängigkeit des gewählten Kernels zur vorhandenen Bildauflösung ein.

Hauptziel der Glättung ist eine räumliche Mittelung der Signalintensitäten.

Wenn später bei der statistischen Auswertung jeder Datensatz Voxel für Voxel ohne vorherige Glättung miteinander verglichen werden würde, käme eine Fülle an minimalen Effekten zusammen. Deswegen wird ein Verfahren benötigt, welches mehrere Voxel in Beziehung zueinander setzt und eine Art Gruppenbildung innerhalb des Datensatzes ermöglicht. Damit nimmt die Zahl an Effekten ab, aber die Signifikanz wird verstärkt.

Ein Nebeneffekt des *smoothing* ist, dass eine ungenaue Normalisierung ausgeglichen wird. Das bedeutet, dass kleine anatomische Unterschiede, die während der Normalisierung noch nicht beseitigt wurden, beim *smoothing* minimiert werden.

3. Erläuterung und Einteilung von Demenz

3.1 Definition und allgemeine Einteilung von Demenzformen

Die ursprüngliche Bedeutung des Wortes Demenz kommt aus dem Lateinischen. Es setzt sich aus dem Präfix "de", was abnehmend bedeutet und dem Wortstamm "mens", dem Verstand zusammen.

Es handelt sich um ein Symptomenkomplex – Syndrom, das je nach Krankheitsursache mit unterschiedlicher Ausprägung der einzelnen Symptome einhergeht.

Es liegt insgesamt eine chronische, progrediente Störung des Gehirns und seiner Funktionen vor. Die Symptome müssen mindestens sechs Monate vorhanden gewesen sein. Die Demenz wird aufgrund ihres vielfältigen Erscheinungsbildes und der zahlreichen Ursachen sehr umfangreich klassifiziert.

Dabei käme es laut dem DSM-IV, Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen-IV [50] zur "Beeinträchtigung des Kurzzeit- und Langzeit-Gedächtnisses". Es könne zu Defiziten "des abstrakten Denkens", "der Urteilsfähigkeit", "höherer kortikaler Funktionen" und zu Persönlichkeitsveränderungen kommen. Durch die Einschränkungen seien das soziale Leben und das beruflich Wirken gestört. Die Syndromausprägung dürfe nicht ausschließlich durch den Zustand eines Delirs bedingt sein. Der Zustand müsse durch eine organische Ursache begründbar sein, oder eine nicht organische, psychische Erkrankung müsse ausgeschlossen sein.

Die nun folgenden, aufgezählten kausalen Ursachen und deren Häufigkeiten des demenziellen Syndroms wurde inhaltlich aus dem Lehrbuch "Klinische Neurologie II" [51] ausgearbeitet.

Die Hauptursache für die Demenz sei mit annähernd 60-80 % die Demenz vom Alzheimer-Typ. Die vaskuläre Demenz würden 10-25 % ausmachen. Mischformen beider Entitäten seien häufig. Eine zahlenmäßig untergeordnete Rolle als weitere primär degenerative Ursache nehme die Lewy-Körperchen-Demenz und die frontotemporale Demenz ein.

Die zahlreichen Differentialdiagnosen, die sekundär eine Demenz bedingen können, werden der Vollständigkeitshalber nur erwähnt.

Es handelt sich dabei unter anderem um intrakranielle Raumforderungen, zerebraler Infarkt, intrakranielles Hämatom, Hydrozephalus, Enzephalitis, Meningitis, Epilepsie, Schädelhirntrauma, metabolische und endokrine Erkrankungen.

Von allen bisher in diesem Kapitel definierten Demenzformen jeglicher Genese muss zudem inhaltlich eine leichte kognitive Beeinträchtigung, *mild congnitive impairment* (MCI) getrennt werden.

Auch bei Patienten mit MCI treten Störungen des Denkens bezüglich Merkfähigkeit, Planen, räumlicher Vorstellungskraft und sprachlicher Fähigkeiten auf. Doch sind sie aufgrund von Bewältigungsstrategien, wie ausführlicher Kalender- und Notizführung, noch in der Lage die entstehenden Probleme zu kompensieren. Sie sind befähigt, Dinge des alltäglichen Lebens selbstständig zu verrichten.

In der zeitlichen Krankheitsentwicklung der Demenzen wird zwangsläufig die Phase des MCI durchlaufen. Fälschlicherweise wird der Status des MCI als ein Frühstadium der

Demenzformen betrachtet. Es ist aber anzumerken, dass nicht jeder Patient mit einem MCI zwingend eine Demenz entwickelt.

Der Status des MCI ist nicht genau genug definiert. Der Übergang zu den Demenzformen ist meist fließend, nicht genau objektivierbar und abgrenzbar. Deswegen wird der Begriff des MCI in verschiedenen wissenschaftlichen Arbeiten nicht immer mit der gleichen Bedeutung verwendet.

In einer umfangreichen, longitudinalen Studie von Petersen [52] mit 819 Versuchspersonen (398 Patienten mit MCI, 192 Patienten mit Demenz vom Alzheimer-Typ, 229 ältere Probanden), konnte gezeigte werden, dass es bei Patienten mit MCI mit einer Wahrscheinlichkeit von 16,5 % nach einem Jahr zur Progression zur Alzheimer-Erkrankung kam.

3.2 Erläuterung Demenzen vom Alzheimer-Typ

Bei der Alzheimer-Krankheit kommt es durch primär degenerative zerebrale Prozesse zu einer Ausbildung des oben beschriebenen demenziellen Syndroms.

Die Ätiologie ist noch nicht vollständig geklärt, doch kommt es während des meist schleichenden Krankheitsverlaufs über mehrere Jahre zu charakteristischen neuropathologischen und neurochemischen Veränderungen. Nach der Verlaufsform wird der Morbus Alzheimer nochmals in Alzheimer-Krankheit mit früher oder später Manifestation eingeteilt. Es gibt aber auch gemischte und atypische Verläufe.

Erste Versuche, die Krankheitsentstehung zu beschreiben, wurden 1992 durch Hardy und Higgins [53] durch ihr Modell "Die Amyloid-Kaskaden-Hypothese" (*"The Amyloid Cascade Hypothesis*",ACH) unternommen. Dieser theoretische Ansatz ist heute noch in abgewandelter Form aktuell. Sie besagt, dass eine pathologische Überproduktion von Amyloid-ß-Protein (AßP), Hauptbestandteil der extrazellulären, senilen Plaques, die Hauptursache für eine gesteigerte Phosphorylierung von Tau-Proteinen sei. Durch diese Tau-Proteine wird folgend die Entstehung von intrazellulären neurofibrillären Tangles, Gefäßschäden und Zelluntergang induziert.

Wie ausführlich in der Arbeit von Annaert und Strooper beschrieben [54], entsteht ß-Amyloid-Protein dabei als Spaltprodukt bei einem Abbau vom transmembranärem Amyloid-Precursor-Protein (APP) durch ß-Sekretase [55] und y-Sekretase [56].

Doch diese Kaskade konnte bis heute nicht eindeutig bewiesen werden. Einige Arbeitsgruppen vermuten, dass ß-Amyloid in ihrer Anreicherungsform als senile Plaques und neurofibrilläre Tangles sich erstens räumlich [57] und zeitlich [58] unabhängig

voneinander bilden würden und zweitens nicht Ursache, sondern reaktives Produkt der Alzheimer-Krankheit seien [59].

Armstrong [60] veränderte und erweiterte 2010 die ACH. Als Ursache für die Alzheimer-Erkrankung wird das Altern des Gehirns an sich angenommen sowie Risikofaktoren, die als "allostatische Überladung", *"allostatic load"* [61] zusammengefasst werden. Diese Faktoren sind unter anderem vaskuläre Erkrankungen, traumatische Kopfverletzungen und systemische Erkrankungen. Sie führen zu einem ersten degenerativen Prozess, welcher des Weiteren die Bildung von ß-Amyloid und neurofibrilläre Tangles einleite und eine zweite Phase der Degeneration nach sich ziehe. Diese zweite degenerative Phase würde dabei durch genetische Prädipositionen, wie Mutation im APP-Gen [62, 63] Apo E, PSEN1,2 [64, 65] und Umweltfaktoren verstärkt werden.

Histopathologisch und neurochemisch sind die genauen Zusammenhänge und Ätiologien noch nicht hinreichend bewiesen. Dennoch ist für diese Arbeit wichtig, dass es neben den Alzheimer-typischen Korrelaten, wie ß-Amyloid und neurofibrilläre Tangles, es zu einer Demyelinisierung von Axonen und Verlust von Neuronen und der dazugehörigen Axone kommt, welche mit bildgebenden Verfahren, wie MRT sichtbar gemacht werden können.

3.3 Diagnostische Verfahren zur Abklärung eines demenziellen Syndroms

Um einen entsprechenden medizinischen Standard, bei einem gewissen Grad an ökonomischer Effizienz sicherzustellen, ist eine evidenzbasierte Medizin von besonderer Bedeutung. Deswegen ist dieses Kapitel nach den aktuellen Leitlinien [66] vom November 2009, herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) ausgerichtet.

Eine genaue diagnostische Abklärung der Demenz-Erkrankung ist wichtig, da die unterschiedlichen Demenzformen ihre jeweilige therapeutische Behandlung und prognostische Konsequenz nach sich ziehen. Des Weiteren müssen auch immer Differentialdiagnosen mit bedacht und im diagnostischen Verlauf ausgeschlossen werden, die zunächst an eine demenzielle Erkrankung denken lassen.

Da es sich bei der Alzheimer-Erkrankung bisher noch um eine Ausschlussdiagnose handelt, zusätzlich eine definitive Abklärung nur durch eine histologische Untersuchung von Biopsiematerial oder post mortem durch eine Autopsie erbracht werden kann, ist das diagnostische Repertoire sehr umfangreich (vgl. Abbildung 8).





Dieser Metaplan ist ein Versuch in einer übersichtlichen und strukturierten Darstellung des diagnostischen Ablaufes, orientiert an den aktuellen deutschen Leitlinie vom November 2009 zur Diagnostik der Demenz [66].

Wie bei fast jeder Erkrankung ist auch bei den Demenz-Erkrankungen und speziell bei der Alzheimer-Erkrankung eine ausführliche Anamnese, bei fortgeschrittenen Verläufen auch die Fremdanamnese und die körperliche Untersuchung unentbehrlich. Sie stehen am Anfang des gesamten diagnostischen Apparates. Diese erste Phase ermöglicht meistens schon eine Abgrenzung der Verdachtsdiagnose Demenz von anderen Erkrankungen mit ähnlicher klinischer Syndromausprägung. Unterstützend richten sich viele Kliniken, wie auch in der vorliegenden Arbeit angewendet, nach den klinischen Diagnosekriterien der NINCDS/ ADRDA (*National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke/ Alzheimer's Disease and Related Disorders Associatio*) [67]. Sie sollen mit einem standardisierten Prozedere eine Erstbeurteilung erleichtern, ob eine wahrscheinliche oder eine mögliche Demenz vom Alzheimer-Typ besteht.

Weiterführend soll als Basisdiagnostik, laut der aktuellen Leitlinie, schon relativ früh eine serologische Untersuchung des Blutes hinsichtlich der Parameter *"Blutbild, Elektrolyte (Na, K, Ca), Nüchtern-Blutzucker, TSH, Blutsenkung oder CRP, Kreatinin, Harnstoff, Vitamin B12"* [66] geschehen. Ein erweitertes Labor mit *"Differenzial-Blutbild, BGA,*

Phosphat, HBA1c, Homocystein, fT3, fT4, SD-Antikörper, Kortisol, Parathormon, Coeruloplasmin, Vitamin B6, Borrelien-Serologie, Pb, Hg, Cu, Lues-Serologie, HIV-Serologie, Drogenscreening, Urinteststreifen, Folsäure" [66] sei nur zur Abklärung von speziellen Differentialdiagnosen nötig. Die genaue Untersuchung des Apolipoprotein-E-Genotyps, welcher bei einer bestimmten Allelkonstellation als Risikofaktor gewertet wird, sei als Routineuntersuchung aufgrund von mangelnder Spezifität mit 65 % und Sensitivität mit 68 % [68] nicht notwendig [69].

Neben der serologischen Untersuchung des Blutes besteht die Möglichkeit der Liquoruntersuchung. Diese kommt einerseits bei der Erstdiagnostik zur Abgrenzung von einer differentialdiagnostisch zu betrachtenden, entzündlichen Gehirnerkrankung zum Einsatz. Als Entzündungsparameter werden *"Zellzahl, Gesamtprotein, Laktatkonzentration, Glukose, Albuminquotient, intrathekale IgG-Produktion und oligoklonale Banden"* [66] bestimmt.

Anderseits könne anhand der im Liquor gewonnen Parametern wie beta-Amyloid-1-42, Gesamt-Tau oder Phospho-Tau, welche mit Morbus Alzheimer assoziiert sind, eine Abgrenzung gegen andere demenzielle Erkrankungen vorgenommen werden (vgl. Kapitel 3.2 der II.Theoretische Grundlagen).

Schwachpunkt der Liquordiagnostik sei die Unmöglichkeit, die übrigen demenziellen Erkrankungen voneinander und von der vaskulären Demenz abzugrenzen. Des Weiteren würden sich diese Parameter nicht zur Verlaufskontrolle eignen [70].

Zur Basisdiagnostik gehört neben Blut- und Liquoranalyse auch das große Spektrum der bildgebenden Verfahren. In der Demenzabklärung kommen unter anderem CT und MRT, mit und ohne Kontrastmittel, PET, SPECT, Elektroenzephalogramm (EEG) und Duplex-Untersuchung von den Versorgungsgefäßen des Gehirns zum Einsatz.

Der Schwerpunkt bildgebender Verfahren in der Demenzdiagnostik liegt bisher bei der cMRT. Falls dieses nicht zur Verfügung steht, stellt die cCT eine Alternative dar. Beide Bildgebungen dienen hauptsächlich dem Ausschluss von potentiell gut behandelbaren, differentialdiagnostischen Ursachen "nicht-degenerativer und nicht ischämischer Art" [66].

Sie seien allein durch eine klinische Untersuchung nicht sicher abgrenzbar [71]. Zu diesen Differenzialdiagnosen gehören unter anderem intrakranielle Neoplasien, Abzesse, Normaldruckhydrozephalus und epi-,subduralen, arachnoidalen und intrazerebralen Blutungen, mit und ohne Vasospasmus.

Ein Verfahren, das eigenständig, nicht-invasiv, mit einer ausreichenden Sensitivität und Spezitivität auch schon frühe Stadien der Demenz, Patienten mit MCI, nachweisen könnte, gibt es aktuell nicht.

Methoden

III. Methoden

1. Stichprobe

15 Patienten (vgl. Tabelle 1) wurden von der neurologischen Universitätsklinik als Untersuchungsteilnehmer rekrutiert. Die Erkrankung Demenz vom Alzheimer-Typ wurde von erfahrenen Neurologen nach den NINCDS/ ADRDA-Kriterien gestellt (vgl. Kapitel 3.3 der III. Methoden). Ein MMST wurde erhoben und ein Einschluss-Score für die Patientengruppe von weniger als 26 festgelegt (vgl. Kapitel 3.2 der III. Methoden).

Patient	Alter	Geschlecht	MMST
1	60	w	25
2	62	m	12
3	70	m	26
4	74	m	12
5	78	w	24
6	81	w	15
7	78	w	21
8	82	w	19
9	68	w	25
10	72	m	19
11	81	w	24
12	79	m	23
13	71	w	21
14	71	w	25
15	80	w	18
Mittelwert	73,8	w/m: 10/5	20,6
Standardabweichung	6,91		4,69

Diese Tabelle beschreibt die Stichprobe der 15 Patienten hinsichtlich Alter, Geschlecht (weiblich (w) und männlich (m)) und MMST.

Die 25 Kontrollpersonen (vgl. Tabelle 2) wurde aus einem Pool freiwilliger, älterer Probanden ohne gravierende Nebenerkrankungen rekrutiert. Auch hier wurde ein MMST durchgeführt und eine Mindestpunktzahl von 26 als Einschlusskriterium für die gesunden Kontrollprobanden festgelegt. Ausschlusskriterien für beide Gruppen waren ein bereits stattgefundener Schlaganfall, kardiovaskuläre Nebenerkrankungen oder Hirntumore.

Kontrolle	Alter	Geschlecht	MMST
1	71	w	29
2	64	m	28
3	80	m	29
4	72	w	30
5	65	w	28
6	75	w	30
7	71	w	27
8	66	w	30
9	72	w	30
10	72	m	29
11	85	w	29
12	76	w	28
13	64	w	28
14	66	w	30
15	69	m	27
16	74	m	29
17	65	w	29
18	65	w	29
19	67	w	30
20	73	w	28
21	62	m	29
22	65	w	29
23	73	w	29
24	74	w	28
25	64	w	27
Mittelwert	70,00	w/m:19/6	28,76
Standardabweichung	5,64		0,97
Varianz	31,8333		0,94

Tabelle	2: Stick	probenbe	schreibuna	der P	robanden

Diese Tabelle beschreibt die Stichprobe der 25 Kontrollpersonen hinsichtlich Alter, Geschlecht (weiblich (w) und männlich (m)) und MMST.

2. Durchführung

Am Anfang der Untersuchungen im Rahmen der Studie wurde jeder Patient und jeder Proband ausführlich über den Ablauf, den Nutzen und mögliche Risiken aufgeklärt. Eine Einverständniserklärung war vor Studienantritt von jeder Versuchsperson zu unterschreiben.

Es folgte eine umfangreiche Anamnese jedes Teilnehmers, um eventuelle Begleiterkrankungen als Ausschlusskriterien für die MRT-Messungen, wie Implantate, Tattoos, bestehender Tinnitus, etc. zu eruieren. Ein MMST wurde danach von einem erfahrenen Neurologen erhoben.

Vor der eigentlichen Messung wurden alle Versuchspersonen gebeten jegliche metallischen Gegenstände abzulegen. Auf der einen Seite der Stirn wurde eine Kugel befestigt, um später besser die Seiten unterscheiden zu können. Anschließend wurden die Studienteilnehmer so bequem wie möglich gelagert und der Kopf des Patienten mit weichen Einlagen in der Kopfspule fixiert. Während der gesamten Messzeit erhielten alle einen Notfallball, um bei Unbefindlichkeit die Messung abbrechen zu können. Zusätzlich bestand in der gesamten Zeit ein direkter Sicht- und Sprachkontakt mit den Versuchspersonen. Die anschließende MRT-Messung setzte sich aus einer Übersichtsmessung, T1-, PD-, MT- und einer DT-Sequenz zusammen. Am Ende jeder Studiendurchführung erhielten alle Probanden eine finanzielle Aufwandsentschädigung. Für alle Untersuchungen lag ein aktuelles Votum der Ethikkommission der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg vor.

2. Diagnoseinstrumente

3.1 Magnetresonanztomographie (MRT)

Die Bilder wurden mit einem für zerebrale Bildgebung optimierten 1,5-Tesla GE Signa Horizon LX Scanner, unter Verwendung der üblichen Kopfspule (General Electric, Milwaukee, WI, USA) generiert.

Das Messprotokoll für das MTR bestand aus einer protonengewichteten Spin-Echo (SE)-Sequenz (TR 2600 ms, TE 20 ms, 256 x 256 Matrix), die jeweils mit und ohne off-Resonanz-Sättigungsimpuls aufgenommen wurde.

Der Sättigungsimpuls hat eine *offset*-Frequenz (Δ) von 1200 Hz, eine Pulsweite, *pulse width* von 16000 Hz und einen Flipwinkel von 1184°. In der ersten Aufnahme entstanden die Magnetisierungstransfer-Bilder (MT) und in der zweiten die herkömmlichen PD-Bilder. Insgesamt wurden immer 48 Schichten mit 3 mm Dicke, ausgerichtet nach der AC-PC-Linie, innerhalb einer Messzeit von 2 mal 11:22 min aufgenommen.

Das Messprotokoll der T1-Sequenz bestand aus einer 3-dimensionalen *spoiled gradient recalled echo*- Sequenz (SPGR), welche 124 sagittal nebeneinander gelagerte Schichten erzeugte (TR 24 ms, TE 8 ms, Flipwinkel 30°, Aufnahmedauer 13:10 min, Auflösung 0,97 x 0,97 x 1,5 mm).

3.2 Fragebogen: Mini-Mental-Status Test (MMST)

Als klinisches Diagnoseinstrument wurde 1975 von Folstein und Kollegen der MMST eingeführt [72]. Der MMST dient unter anderem zur Objektivierung kognitiver Defizite und kann zur Verlaufskontrolle für demenzielle Erkrankungen eingesetzt werden. Er besteht aus einem Fragenkatalog von 30 Fragen. Darin enthalten sind jeweils Fragen zur
zeitlichen und räumlichen Orientierung. Weiterhin werden Erinnerungsfähigkeit, Sprachverständnis, Aufmerksamkeit, Lesen, Zeichnen, Schreiben, Rechnen und das Ausführen von komplexen Aufforderungen geprüft. Die Beurteilung wird anhand der erreichten Gesamtpunktzahl durchgeführt, bei einem möglichen Maximalwert von 30 Punkten.

Bei den Ergebnissen muss berücksichtigt werden, dass sie zum einen vom Alter und zum anderen vom schulischen Bildungsweg abhängig seien [73]. Bei gesunden Versuchspersonen mit einem Alter vom 18-24 Jahren liege der Median bei 29 und bei über 80-jährigen Teilnehmern bei 25 Punkten.

Eine schulischen Ausbildung von 9 Jahren gehe mit einem Median im MMST von 29 Punkten und bei weniger als 5 Jahren mit 22 Punkten einher.

In dieser Studie wurde der Grenzwert des MMST bei 26 Punkten festgelegt Alle Versuchsteilnehmer unterhalb dieses Wertes scheiden als gesunde Kontrollpersonen aus.

3.3 NINCDS/ ADRDA-Kriterien

Die NINCDS/ ADRDA-Kriterien [67] dienen als Leitpfaden zur Beurteilung ob eine Alzheimer-Erkrankung definitiv, eher wahrscheinlich, möglich oder auszuschließen ist. Sie hat inhaltlich viel gemeinsam mit den deutschen Leitlinien für Demenzerkrankung. Ein wesentlicher Unterschied ist, dass die Leitlinien alle Demenzformen einschließen und die NINCDS/ ADRDA-Kriterien speziell für die Demenz vom Alzheimer-Typ angefertigt worden sind.

Eine definitive Bestätigung der Alzheimer-Demenz kann nur ein positives Ergebnis der histopathologische Untersuchung von Biopsie- oder Autopsiematerial erbringen.

Für eine wahrscheinliche Alzheimer-Erkrankung spricht ein Nachweis von Defiziten in klinischen und neuropsychologischen Tests, ein Erkrankungsalter zwischen dem 40. und 90. Lebensjahr sowie ein schleichender, progressiver Verlauf in zwei oder mehr kognitiven Einzelbereichen. Außerdem darf keine andere kausale Begründung der demenziellen Syndrome vorliegen.

Eine mögliche Erkrankung liegt vor, wenn der Krankheitsbeginn, die aktuelle Krankheitserscheinung und der Krankheitsverlauf sich eher atypisch präsentieren. Auch hier darf keine andere logische und begründende Ursache vorhanden sein.

Eine Demenz vom Alzheimer-Typ kann so gut wie ausgeschlossen werden, wenn die Erkrankung plötzlich beginnt, fokal neurologische Symptome, frühzeitige Epilepsieepisoden oder Gangstörungen vorhanden sind.

Mit in die Kriterien einbezogen werden cCT-Bildgebung, Liquoruntersuchung und EEG. Diese wirken aber insgesamt nur als unterstützende Befunde für einen Ein- oder Ausschluss.

4. Analysen und Statistik

Vor der Weiterverarbeitung sind die Bilddatensätze auf anatomische, krankheitsbedingte Besonderheiten und Bewegungsartefakte zu kontrollieren und ungeeignete Datensätze zu verwerfen. Des Weiteren muss sorgfältig die gleichmäßige Rechts-Links-Ausrichtung der Gehirne kontrolliert werden. Dazu kann die Referenzkugel an der Stirn genutzt werden. Insgesamt werden zwei VBMs, eine für die T1- und eine für die MT-Daten durchgeführt. Als Template für die T1-Sequenzen eignet sich das T1-Standard-Template. Bei den MT-Sequenzen muss zunächst ein MT-Template generiert werden, wofür das PD-Standard-Template aus SPM8 genutzt wird (vgl. Kapitel 4.2.1 der III. Methoden).

4.1.1 Bestimmung der Gehirnvolumina

Da zwischen den Individuen physiologische Unterschiede der Kopfgröße und somit auch des intrakraniellen Volumens, TBV (*total brain volume*, Summe aus grauer- und weißer Substanz sowie Liquor) bestehen, müssen diese bestimmt werden, damit ihr Verhältnis in spätere statistische Berechnungen eingehen kann.

Für die Ermittlung der jeweiligen Volumina werden nicht normalisiert, segmentierte T1-Datensätze benötigt. Diese Daten werden unter SPM8 bei der *"unified segmentation"* innerhalb der VBM der T1-Daten generiert (vgl. Kapitel 4.2.3 der III. Methoden).

Die Funktion "get_totals" unter SPM8 rechnet alle Voxel der drei Gewebetypen in Milliliter um und addiert sie zusammen. Das Verhältnis der einzelnen Gewebetypen wird dabei nicht betrachtet, sondern nur das gesamte intrakranielle Volumen ist von Interesse.

Die Segmentierung ist insofern für diesen Vorgang wichtig, da sie indirekt nicht interessierende Gewebe wie Schädelknochen und Haut, weil jene nicht auf den a-priori-Karten vertreten sind, extrahiert.

Die Ergebnisse des TBV und der Teilvolumina wird nachfolgend für den Gruppenvergleich der Stichproben und letztendlich in den statistisch Modellen benötigt.

Methoden

4.1.2 Statistischer Gruppenvergleich von Alter, TBV und MMST

Es wird ein Gruppenvergleich vorgenommen, zum einen um die Gruppen näher zu beschreiben und zum anderen um zu analysieren, ob die Gruppen in ihren Eigenschaften Alter und TBV gleich und im Parameter MMST unterschiedlich verteilt sind.

Für optimale spätere Volumenanalysen sollte sich die Gruppe nur im klinischen Parameter MMST unterscheiden.

Die zwei Stichproben, Patientengruppe und Kontrollpersonen, werden als unabhängig und normalverteilt angenommen. Zunächst sind die Varianzen der Variablen mit dem Fisher-Quotient, F-Test (vgl. Formel 5) zu untersuchen, ob sie statistisch gesehen gleich verteilt sind.

$$F_{\text{Stichprobe}} = \sigma_n^2 / \sigma_m^2$$
 (5)

Als Referenzwert dient der untere und der obere kritische Wert (fc^u und fc^o). Diese müssen der F-Verteilung für 38 Freiheitsgrade, einer Irrtumswahrscheinlichkeit, α = 5 % und für eine zweiseitige Verteilung, entnommen werden.

Bei Gleichverteilung werden nachfolgend mit einem t-Test (vgl. Formel 6) die Mittelwerte miteinander verglichen. Ansonsten muss bei Ungleichheit ein modifizierter t-Test, der Welch-Test (vgl. Formel 7), verwendet werden.

$$t = \sqrt{\frac{nm}{n+m}} \frac{\bar{x} - \bar{y}}{s}_{(6)}$$

$$T = \frac{x_1 - x_2}{\sqrt{s_1^2/n_1 + s_2^2/n_2}},$$
(7)

Eignet sich der t-Test, muss als Zwischenschritt die kombinierte Wahrscheinlichkeit (s) (vgl. Formel 8) berechnet werden.

$$s^{2} = \frac{(n-1)s_{x}^{2} + (m-1)s_{y}^{2}}{n+m-2}$$
(8)

Der Referenzwert muss der T-Verteilung bei 38 Freiheitsgraden, bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit, α = 5 % und bei einer beidseitigen Testbedingung abgelesen werden (vgl. Formel 9 und 10).

Methoden

$$ItI > t(1-\alpha/2, n+m-2)$$
 (9)
 $ItI > t(0,975, 38)$ (10)

Aufgrund des bestehenden Behrens-Fisher-Problems müssen bei Verwendung des Welch-Tests die Freiheitsgrade approximativ (vgl. Formel 11) bestimmt werden.

$$\nu = \frac{(\gamma_1 + \gamma_2)^2}{\gamma_1^2 / (n_1 - 1) + \gamma_2^2 / (n_2 - 1)} \qquad \text{mit} \quad \gamma_i = \sigma_i^2 / n_i.$$
(11)

Der Referenzwert wird anschließend wie beim t-Test aus der T-Verteilung entnommen.

4.2.1 Generierung eines MT-Gruppentemplate für die VBM der MT-Daten

Für das MT-Gruppentemplate, welches im späteren Verlauf für die Normalisierung der MT-Daten benötigt wird, wurden 52 MT-Datensätze von gesunden, älteren Kontrollpersonen verwendet. Diese Bilder wurden zunächst auf das von SPM bereitgestellte PD-Standard-Template normalisiert. Die normalisierten Datensätze wurden mit einem isotropen 4 mm Gauß-Kernel gesmootht und danach mit der SPM-Funktion *"imCalc"* gemittelt. Dieses gemittelte Bild diente als MT-Template für die durchgeführte VBM.

4.2.2 Voxel-basierte Morphometrie (VBM) der MT-Daten

Die MT- und PD-Daten werden von jedem Individuum (intraindividuell) durch eine Co-Registrierung geometrisch aufeinander projiziert, um Bewegung zwischen den Bilddatensätzen zu minimieren.

Mit den co-registrierten MT- und den zugehörigen PD-Bildern wird das Magnetisierungstransfer-Verhältnis (*magnetization transfer ratio*, MTR) ermittelt (vgl. Formel 3). Auf das MT-Gruppentemplate werden die MT-Daten normalisiert.

Die nachfolgenden aufgelisteten Parameter werden, wie von der SPM8-Bedienungsanleitung empfohlenen, für den Programmalgorithmus der Normalisierung übernommen: "affine regularisation: ICBM space template, nonlinear, frequenzy cutoff: 25, nonlinear iteration: 16, nonlinear regularisation:1, bounding box: 2x3 double, voxel size 2x2x2, interpolation:trilinear, wrapping: no wrap"

Die jeweilige Transformationsvorschrift der einzelnen normalisierten MT-Bilder wird auf das dazugehörige MTR-Volumen angewandt.

Im Gegensatz zur T1-Verarbeitung entfällt die Segmentierung, da zu dem PD-Kontrast die "Gaussian Mixture Model Cluster Analyse" und die a-priori-Wahrscheinlichkeitskarten nicht vorliegen.

Anschließend folgt ein *smoothing* mit einem isotropen 6 mm Gauss-Kernel und die Datensätze können letztendlich der statistischen Verarbeitung zugeführt werden.

4.2.3 Voxel-basierte Morphometrie (VBM) der T1-Sequenz

Die T1-Daten durchlaufen die Prozessschleife der *"unified segmentation"*. Es werden für den Arbeitsschritt der Segmentierung die programminternen Wahrscheinlichkeitskarten von Liquor, graue- und weiße Substanz verwendet. Es werden normalisierte, modulierte (mwc1-, mwc2-, mwc3-Daten) und normalisierte unmodulierte (wc1-, wc2-, wc3-Daten) Daten der drei Gewebetypen erstellt. Zusätzlich wird eine native, nicht normalisierte, segmentierte Aufschlüsselung in graue-, weiße Substanz und Liquor (c1-, c2-, c3-Daten) unternommen. Bei diesem Schritt wird ausschließlich eine Segmentierung ohne Normalisierung vorgenommen. Diese wird für die Berechnung des TBV benötigt.

Die nachfolgenden, aufgelisteten Parameter werden, wie von der SPM8-Bedienungsanleitung empfohlen, für den Programmalgorithmus der Segmentierung übernommen: *"tissue probabilty maps: 3, Gaussian per class: 2 2 2 4, Affine Regularisation: ICBM-Space, Warping regularisation: 1, Warp Frequenzy cutoff: 25, Bias regularistion: very light (0.0001), Bias FWHM:60 mm cutoff, Sampling distance: 3 Masking image: - ".*

Anschließend folgt ein *smoothing* mit einem isotropen 6 mm Gauß-Kernel. Die Datensätze können letztendlich der statistischen Verarbeitung zugeführt werden.

4.3 ANCOVA und Regressionsanalyse der MTR- und T1-Daten

Die weitere Durchführung der statistischen Auswertung der gewonnenen Daten ist für MTR- und T1-Daten gleich. Es ist erneut anzumerken, dass im Unterschied zu den T1-Daten, bei MT- und dementsprechend bei den MTR-Bildern keine Segmentierung stattfindet. Dadurch liegen je nach Datensatz der T1-gewichteten Bilder, ob c1- oder c2-Daten verwendet werden, entweder mögliche Veränderung in der graue oder weißen Substanz vor. Bei den unsegmentierten MTR-Daten sind beide zu betrachtende Gewebetypen parallel in einer Analyse vorhanden. Dieser Umstand muss bei der Auswertung später mitbedacht werden.

Als statistisches Verfahren kommt unter SPM8 eine ANCOVA, *analysis of covariance*, zum Einsatz. Mit ihr ist ein Gruppenvergleich zweier Stichproben mit einem abhängigen Parameter, der Struktur des Gehirns und unter Berücksichtigung mehrerer unabhängiger Co-Variablen möglich. Vergleichsgruppen bilden hier die Patienten und die Kontrollen.

Die unabhängige Co-Variablen sind Alter, Geschlecht und TBV. Der externe Schwellwert wird bei einer Clustergröße von 200 Voxeln (k = 200) und die Prüfgröße des Signifikanzlevel bei p<0,001, unkorrigiert, festgelegt.

Zusätzlich wird eine Regressionsanalyse durchgeführt. Sie dient dazu, die Stärke des Zusammenhangs zweier abhängigen Parameter zu quantifizieren. Als abhängiger, anatomischer Parameter wird der regionale Unterschied in den Volumendatensätzen und als abhängiger, klinischer Parameter der MMST angenommen.

Die Co-Variabeln Alter, Geschlecht und TBV, der Grenzwert der Clustergröße mit 200 Voxeln (k = 200) sowie das Signifikanzlevel (p<0,001) sind im Vergleich zur ANCOVA gleich gewählt.

Ziel der Regression ist es folgende Hypothese zu belegen: Es gibt einen Zusammenhang zwischen dem MMST und hirnorganischen Strukturen.

Es wird angenommen, dass ein guter MMST-Wert eher mit einer physiologischen normalen Gehirnstruktur einhergeht. Eine Verschlechterung innerhalb des MMST-Ergebnisses sei durch pathologischen Korrelaten bedingt.

Die jeweiligen MNI-Koordinaten, der in der ANCOVA und in der Regressionsanalyse gefundenen signifikanten Cluster, werden mit einem unter Matlab7.9 laufendem Programm, *"xjView"* weiter untersucht. Mit ihm ist es möglich, den einzelnen MNI-Koordinaten die jeweiligen anatomischen Strukturen und Brodmann Areale zuzuordnen.

Die Visualisierung der regionalen Unterschiede und die veranschaulichende Bilder der Volumendatensätze werden mit einem Matlab7.9 und SPM8 unabhängigen Programm, *"MRIcron"*, erstellt.

IV. Ergebnisse

1. Ergebnisse des TBV und deren Teilvolumina

Die Ergebnisse der Mittelwerte und Varianzen des TBV und der Teilvolumina von den Stichproben sind in Tabelle 3 dargestellt. Die Werte für das gesamte Gehirnvolumen wird in den statistischen Modelle der ANCOVA und der Regressionsanalyse benötigt. Zusätzlich wird das TBV und die Teilvolumina im Gruppenvergleich weiter verwendet.

Tabelle 3: Gehirnvolumina und Teilvolumina von der Kontrollgruppe (n) und der Patientengruppe (m)

	Gesamtvolumen		graue Substanz		weiße S	Substanz	Liquor	
	Kontrolle	Patienten	Kontrolle	Patienten	Kontrolle	Controlle Patienten		Patienten
Mittelwert (x, y)	1364,36	1374,73	574,2	538,44	420,62	413,58	369,67	422,68
Varianz (σn², σm²)	16602,5	25602,5	3082	1815,16	1712,4	6279,2	4205,3	12132,7

Diese Tabelle beinhaltet Mittelwerte (x, y), Varianzen (σn^2 , σm^2) des intrakraniellem Gesamtvolumens und deren Teilvolumina Liquor, graue- und weiße Substanz. Alle Volumenangaben sind in ml bzw. cm³ angegeben.

2. Gruppenvergleich der beschreibenden Parameter

2.1 Gruppenvergleich des Parameters TBV und deren Teilvolumina

Die Ergebnisse des Gruppenvergleichs des Parameters TBV sind in der Tabelle 4 dargestellt. Der Fisher-Quotient ist bei allen Volumina, bis auf bei der weißen Substanz, innerhalb des kritischen Bereiches von 0,312 bis 3,202. Deswegen kommt bei diesen Volumina der t-Test als Gruppenvergleich in Frage – nur die weiße Substanz muss über den Welch-Test verglichen werden.

Der t-Test vom TBV und vom Liquorraum ist mit 0,225 und 1,923 unterhalb des Refenzwertes der T-Verteilung (2,025). Damit werden die beiden Nullhypothesen, dass diese Räume zwischen Probanden und Patienten statistisch gleich sind, nicht verworfen. Liquorraum und TBV zeigt zwischen den Gruppen keine signifikante Differenzen.

Bei der grauen Substanz muss die Nullhypothese der Gleichverteilung verworfen werden, weil der t-Test mit 2,57 größer als der Referenzwert der T-Verteilung ist. Somit ist mit einer Volumendifferenz von 35,76 ml eine Atrophie innerhalb der grauen Substanz der Patienten nachweisbar.

Die Approximation der Freiheitsgrade des Gruppenvergleichs der weißen Substanz ergibt abgerundet 14 Freiheitsgrade und legt den Referenzwert für den Welch-Test bei 2,145 fest. Mit 0,319 liegt der Wert des Welch-Tests unterhalb dieser Referenz.

Die Nullhypothese der Gleichverteilung wird nicht abgelehnt. Die weiße Substanz zeigt zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

Insgesamt unterscheiden sich die Patienten von den Probanden nur im Volumen der grauen Substanz signifikant – die restlichen Volumina sind statistisch gleich verteilt.

Tabelle 4: Statistischer Gruppenvergleich des TBV, grauen-, weißen Substanz und Liquorraum												
	<u>і</u> ті	BV	Liquorraum		G	М	I W	/M				
	Kontrolle	Patienten	Kontrolle	Patienten	Kontrolle	Patienten	Kontrolle	Patienten				
Stichproben (n, m)	25	15	25	15	25	15	25	15				
Mittelwert (y, x)	1364,36	1374,73	369,67	422,68	574,2	538,44	420,62	413,58				
Varianz (σn², σm²)	16602,50	25602,5	4205,3	12132,7	3082	1815,16	1712,4	6279,2				
					1		I					
Fisher-Quotient	0,648		1 2,8	385	i 1,6	698	J 3,667					
(vgl. Formel 5)	I		I		I							
Referenz	ı unte	ere kritische \	Wert fc ^u = 0,	312, obere k	ritische Wer	t fcº = 3,202	(F-Verteilu	ing)				
	I		I		I		I					
kombinierte	I 14 ⁻	1,13	I 84,415 I		I 51,139		84,415 l 51,139 l		l 51,139		I	
Standardabweichung	I		1		I		I					
t Tost		005	 10	222		57	1					
(val. Formel 6)	I 0,4	220	I 1,3			1						
Referenz	2,025	(zweiseitige	- F-Verteilung	, 43 Freiheit	sgraden, α =	= 0,05)	, 					
	 I	<u> </u>			<u> </u>		 I					
Welch-Test	I						I 0,3	319				
(vgl. Formel 7)	I						I					
Referenz	I						I 2, ⁻	145				
Approximation der	I						I 14	,87				
Freiheitsgrade	I						I					
(vgl. Formel 11)	I						I					

Diese Tabelle ist eine Zusammenfassung der Ergebnisse des Gruppenvergleichs der Parameter TBV und deren Teilvolumina graue Substanz (GM), weiße Substanz (WM) und Liquorraum. Sie enthält Stichprobenumfang (n, m), Mittelwert (y, x), Varianz (on², om²), F-Test, kombinierte Standardabweichung, t-Test, Welch-Test, Approximation der Freiheitsgrade des Welch-Tests und Referenzwerte. Alle Volumenangaben haben die Einheit ml.

2.2 Gruppenvergleich des Parameters Alter

Die Ergebnisse des Gruppenvergleichs des Parameters Alter sind in der Tabelle 5 dargestellt. Die Patientengruppe ist im Durchschnitt 3,8 Jahre älter als die Kontrollgruppe. Der Fisher-Quotient liegt mit 0,67 innerhalb des Referenzbereiches.

Dieser wird durch den unteren kritischen Wert (0,312) und den oberen kritischen Wert (3,202) gebildet. Daraus folgend sind die Varianzen signifikant gleich und es kann ein t-Test zum Vergleich der Mittelwerte durchgezogen werden.

Mit 1,89 ist der errechnete t-Wert kleiner als der Referenzwert von 2,025. Die Gruppen unterscheiden sich bezüglich des Alters nicht signifikant voneinander. Statistisch gesehen ist die Patientengruppe genauso alt wie die Kontrollgruppe.

Tabelle 5: Statistischer Gruppenvergleich des Alters									
	Kontrolle	Patienten							
Stichprobenumfang (n, m)	25	15							
Mittelwert (x, y)	70,00	73,8							
Varianz (on², om²)	31,83	47,74							
			untere kritischer Wert (fcu)	oberer kritischer Wert (f _{co})					
Fisher-Quotient (vgl. Formel 5)	0,67		0,312	3,202					
kombinierte Standardabweichung (vgl. Formel 8)	6	,14							
			t (0,975, 38 Freiheitsgraden)	1					
t-Test (vgl. Formel 6)	1	,89	2,025						

Diese Tabelle ist eine Zusammenfassung der Ergebnisse des Gruppenvergleichs des Parameters Alter. Sie enthält Stichprobenumfang (n, m), Mittelwerte (x, y), Varianzen (σn^2 , σm^2), F-Test, kombinierte Standardabweichung, t-Test und Referenzwerte.

2.3 Gruppenvergleich des Parameters MMST

Die Ergebnisse des Gruppenvergleichs des Parameters MMST sind in der Tabelle 6 dargestellt. Beim MMST ergibt der Fisher-Quotient mit 0,044 einen niedrigeren Wert als der untere kritische Wert mit 0,312 und liegt deswegen nicht im Referenzbereich. Statistisch gesehen sind die Varianzen nicht gleich. Deswegen müssen die Mittelwerte mit einem Welch-Test verglichen werden. Die dafür nötige Approximation ergibt innerhalb des Vergleiches einen Wert von 11,69 und damit abgerundet 11 Freiheitsgrade.

Insgesamt ist mit 7,095 der Referenzwert mit 2,201 überschritten. Im Gruppenvergleich unterscheidet sich statistisch der Parameter des MMST. Die Patientengruppe schneidet im MMST signifikant schlechter ab als die Kontrollgruppe.

abelle 6: Statistischer Gruppenvergleich des MMST										
	Kontrolle	Patienten								
Stichprobenumfang (n, m)	25	15								
Mittelwert (y, x)	28,76	20,06								
Varianz (σn², σm²)	0,97	21,97								
			untere kritischer Wert (f _{cu})	oberer kritischer Wert (f _{co})						
Fisher-Quotient	0,	,044	0,312	3,202						
(vgl. Formel 5)										
Behrens-Fisher-Problem Approximative Bestimmung der Freiheitsgrade (v) (val. Formel 11)	1'	1,69								
(19.10.11)			t(0.975, 11 Freiheitsgrade)							
Welch-Test (vgl. Formel 7)	7,	,095	2,201							

Diese Tabelle ist eine Zusammenfassung der Ergebnisse des Gruppenvergleichs des Parameter MMST. Sie enthält Stichprobenumfang (n, m), Mittelwerte (y, x), Varianzen (σ n², σ m²), F-Test, Approximation der Freiheitsgrade, Welch-Test und Referenzwerte.

3.1 ANCOVA der T1-gewichteten Bilddaten

Die ANCOVA der mwc2-Daten erbringt keine signifikanten Ergebnisse.

Bei der ANCOVA der mwc1-Daten des T1-gewichteten Kontrastes werden 4 signifikante Unterschiede (p<0,001) innerhalb des Gehirns gefunden, welche sich im Temporallappen und der benachbarten Inselrinde befinden (vgl. Tabelle 7 und Abbildung 9).

Die Tabelle 7 dient der Zusammenfassung dieser Ergebnisse. Es werden übersichtshalber nur die MNI-Koordinaten mit dem größten T-Wert des jeweiligen Clusters angegeben.

Der größte Cluster (k = 1675), welcher auch den maximalen globalen T-Wert mit T = 6,06 besitzt, befindet sich im rechten Temporallappen. Er erstreckt sich über den Hippokampus, Amygdala, parahippokampalen- und superioren temporalen Gyrus. Seine anteiligen Brodmann Areale sind 20, 28, 34 und 36.

In seiner unmittelbarer Nähe sind zusätzlich Veränderungen (k = 362, T = 5,43) innerhalb der Inselrinde rechts, mit Beziehung zum superioren temporalen-, mittleren temporalen-, transversen Gyrus und den Brodmann Arealen 13, 21 , 41, zu finden.

In der linken Hemisphäre befinden sich zwei Cluster (k = 717, T = 5,52 und k = 527, T = 5,57). Während der Größere die Strukturen Amygdala, Hippokampus, parahippokampalerfusiformer Gyrus und die Brodmann Areale 28, 34, 36 und 37 umfasst, beinhaltet der Kleinere den superioren temporalen-, den mittleren temporalen-, den transversen Gyrus, die Inselrinde und die Brodmann Areale 13, 21, 22 und 41.

Die Summe aller betroffenen Voxel in denen ein Effekt zu beobachten ist, beträgt in der rechten 2037 und in der linken Hemisphäre 1244. Ein Voxel hat insgesamt die Maße 2 mm x 2 mm x 2 mm. Damit ergibt sich für die rechte Hemisphäre ein Volumen von 16,3 ml

(bzw. 16,3 cm³) und für die linkeHemisphäre ein Volumen von 10 ml (bzw.10cm³), die signifikante Unterschiede aufweisen.

Clustergröße	Gehirnregion	Brodmann Areal	MNI	-Koordir	naten	T-Wert	p-Wert
		-	x	у	z	_	
1675	Hippokampus, Amygdala, Uncus, parahippokampaler Gyrus, superiorer temporaler Gyrus, rechts	20,28,34,36	26	-10	-10	6,06	<0.001
717	Amygdala, Hippokampus, parahippokampaler Gyrus, fusiformer Gyrus, links	28, 34, 36, 37	-20	0	-18	5,52	<0.001
527	superiorer temporaler Gyrus, mittlerer temporaler Gyrus, transverser temporaler Gyrus, Inselrinde, links	13, 21,22,41	-56	-26	10	5,75	<0.001
362	superiorer temporaler Gyrus, mittlerer temporaler Gyrus, transverser temporaler Gyrus, Inselrinde, rechts	13, 21,41	42	-10	-10	5,43	<0.001

Die Tabelle zeigt die statistischen Parameter der ANCOVA der T1-Daten. Die Tabelle ist in absteigender Reihenfolge der Clustergröße (k) sortiert. Die dementsprechende Lokalisation wird durch die anatomische Gehirnregion, durch das Brodmann Areal und durch MNI-Koordinaten beschrieben. Die statistischen Prüfgrößen werden durch p- und T-Werte dargestellt.





Die Schnitte zeigen eine bildliche Darstellung der ANCOVA des T1-Kontrastes in coronaler (a), in axialer (b) und in sagittaler (c) Ebene. Als Hintergrundstemplate wurde das T1-Standard-Template verwendet. Als Grenzwerte wurden für die Clustergröße 200 Voxel und bei den Prüfgrößen p< 0,001 und T(3,34- 6,06) gewählt. Das Fadenkreuz in den MNI-Koordinaten (x = 26, y = -10, z = -10) befindet im globalen Maximum (für T = 6,06). Zur Orientierung ist in den Abbildung noch rechts (R), Posterior (P) und Superior (S) hervorgehoben.

3.2 ANCOVA der MTR-Daten

Die MTI stellt zwei signifikante (p<0,001) Differenzen dar. Diese befinden sich jeweils rechts und links im Temporallappen und haben laut der spiegelbildlichen MNI-Koordinaten die gleiche Lokalisation (vgl. Tabelle 8 und Abbildung 10). Der rechte Unterschied (k = 1045) ist von der Clustergröße in etwa dreimal so groß wie der linke Unterschied (k = 375). Wohingegen der dazugehörige T-Wert, mit 6,35 rechts und 6,33 links, kaum voneinander abweicht.

Während der größere Cluster sich aus den Strukturen Amygdala, Hippokampus, Uncus, parahippokampaler-, fusiformer Gyrus und den Brodmann Arealen 34 und 36 zusammensetzt, beinhaltet der kleinere Cluster beinhaltet Amygdala, Hippokampus, parahippokampalen Gyrus und das Brodmann Areal 34 der Gegenseite.

Da sich jeweils nur eine Differenz in jeder Hemisphäre befindet, entspricht die jeweilige Clustergröße der Anzahl der betroffenen Voxel pro Gehirnhälfte. Damit hat die rechte Hemisphäre 8,4 ml Gewebe und die linke Hemisphäre 3 ml Gewebe, in denen ein signifikanter Unterschied zu finden ist.

Tabelle 8: ANCOVA, Gehirnregionen mit regionalen Veränderungen in den MTR-Daten

Clustergröße	Gehirnregion	Brodmann Areal	MNI	-Koordi	naten	T-Wert	p-Wert
			x	У	Z	_	
1045	Hippokampus, Amygdala, Uncus, parahippokampaler Gyrus, fusiformer Gyrus, rechts	34, 36	22	-4	-22	6,35	<0.001
375	Hippokampus, Amygdala, parahippokampaler Gyrus, links	34	-22	-4	-22	6,33	<0.001

Die Tabelle zeigt die statistischen Parameter der ANCOVA der MTR-Daten. Die Tabelle ist in absteigender Reihenfolge der Clustergröße (k) sortiert. Die dementsprechende Lokalisation wird durch die anatomische Gehirnregion, durch das Brodmann Areal und durch MNI-Koordinaten beschrieben. Die statistischen Prüfgrößen werden durch p- und T-Werte dargestellt.





Die Schnitte zeigen eine bildliche Darstellung der ANCOVA des MTR-Kontrastes in coronaler (a), in axialer (b) und in sagittaler (c) Ebene. Als Hintergrundstemplate wurde ein selbst erstelltes MT-Template eingesetzt. Als Grenzwerte wurden für die Clustergröße 200 Voxel und bei den Prüfgrößen p< 0,001 und T(3,34- 6,35) gewählt. Das Fadenkreuz in den MNI-Koordinaten (x = 22, y = -4, z = -22) befindet im globalen Maximum (für T = 6,35). Zur Orientierung ist in den Abbildungen noch rechts (R), Posterior (P) und Superior (S) hervorgehoben.

4.1 Regressionsanalyse des MMST und der T1-Daten

Die Regressionsanalyse der mwc2-Daten Daten erbringt keine signifikanten Differenzen.

Bei der Regressionsanalyse der mwc1-Daten des T1-gewichteten Kontrastes können drei signifikante Unterschiede innerhalb der Temporallappen abgrenzt werden (vgl. Tabelle 9 und Abbildung 11). Der größte Cluster (k = 1345, T = 5,34) und der einzige in der rechten Hemisphäre erstreckt sich über den parahippokampaler Gyrus, superiorer temporaler

Gyrus, fusiformer Gyrus, Uncus, Hippokampus, Amygdala, die Brodmannareale 19, 21, 36 und 37.

Auf der linken Seite befinden sich zwei Cluster (k = 1173, T = 5,34; k = 450, T = 5,44). Während der Größere sich aus parahippokampalen Gyrus, superior und inferior temporalem Gyrus, fusiformen Gyrus, Uncus, Hippokampus, Amygdala, den Brodmann Arealen 20, 28, 36 und 38 zusammensetzt, beinhaltet der Kleinere hauptsächlich die Inselrinde, mit dem Brodmann Areal 13 und den angrenzenden superioren temporalen Gyrus mit dem Brodmann Areal 21.

In der rechten Hemisphäre befinden sich 1345 und in der Linken 1663 betroffenen Voxel. Daraus ergeben sich rechts 10,8 ml und links 13,3 ml die signifikante Unterschiede aufweisen.

Clustergröße	Gehirnregion	Gehirnregion Brodmann Area			naten	T-Wert	p-Wert
			х	у	Z	-	
1345	parahippokampaler Gyrus, superiorer temporaler Gyrus , fusiformer Gyrus, Uncus, Hippokampus, Amygdala, rechts	19, 21, 36, 37	18	-12	-14	5,34	<0.001
1173	parahippokampaler Gyrus, superiorer temporaler Gyrus, inferiorer temporaler Gyrus, fusiformer Gyrus, Uncus, Hippokampus Amygdala, links	20, 28, 36, 38	-40	-26	-30	5,22	<0.001
450	superiorer temporaler Gyrus, Inselrinde, links	13, 21	-44	-2	-8	5,44	<0.001

Tabelle 9: Regressionsanalyse des MMST und der T1-Daten

Die Tabelle zeigt die statistischen Parameter der Regressionsanalyse der T1-Daten. Die Tabelle ist in absteigender Reihenfolge der Clustergröße (k) sortiert. Die dementsprechende Lokalisation wird durch die anatomische Gehirnregion, durch das Brodmann Areal und durch MNI-Koordinaten beschrieben. Die statistischen Prüfgrößen werden durch p- und T-Werte dargestellt.

Abbildung 11: Regressionsanalyse des MMST und der T1-Daten



Die Schnitte zeigen eine bildliche Darstellung der Regressionsanalyse des MMST und der T1-Daten in coronaler (a), in axialer (b) und in sagittaler (c) Ebene. Als Hintergrundstemplate wurde das T1-Standard-Template verwendet. Als Grenzwerte wurden für die Clustergröße 200 Voxel und bei den Prüfgrößen p< 0,001 und T(3,34- 5,44) gewählt. Das Fadenkreuz in den MNI-Koordinaten (x = -44, y = -2, z = -8) befindet sich im globalen Maximum (für T = 5,44). Zur Orientierung ist in den Schnitten noch rechts (R), Posterior (P) und Superior (S) hervorgehoben.

4.2 Regressionsanalyse des MMST und der MTR-Daten

Bei der Regressionsanalyse sind 5 Cluster, drei links (k = 656, T = 6,63; k = 555, T = 5,33; k = 222, T = 5,57) und zwei rechts (k = 516, T = 5,43; k = 444, T = 6,19) im Bereich der

Temporallappen abgrenzbar (vgl. Tabelle 10 und Abbildung 12). Die Differenzen links umfassen die Strukturen superiorer und inferior temporaler Gyrus, parahippokampaler Gyrus, Inselrinde, Uncus, Amygdala, Hippokampus und das Claustrum. Dazugehörig sind die Brodmann Areale 13, 28 und 38.

Rechtsseitig sind die Differenzen im superioren und mittleren temporalen Gyrus, parahippokampalen Gyrus, fusiformen Gyrus, mittleren occipitalen Gyrus, Uncus, Amygdala, Hippokampus und den zwei Brodmann Arealen 28 und 36 zu finden.

In der rechten Hemisphäre befinden sich insgesamt 960 und in der Linken 1433 Voxel. Umgerechnet ergibt sich ein Volumen von 7,7 ml rechts bzw. 11,5 ml links, welches signifikant von pathologischen Veränderungen des Gewebes betroffen ist.

Clustergröße	Gehirnregion	Brodmann Areal	MNI	-Koordir	naten	T-Wert	p-Wert
		-	х	у	Z	_	
656	superiorer temporaler Gyrus, inferiore temporaler Gyrus, Uncus, Amygdala links	38	-22	0	-24	6,63	<0.001
555	superiorer temporaler Gyrus, mittlerer temporaler Gyrus, Inselrinde, Claustrum links	13, 22	-60	-4	-2	5,33	<0.001
516	parahippokampaler Gyrus, mittlerer occipitaler Gyrus, fusiformer Gyrus, parahippokampaler Gyrus, Hippokampus, rechts	36	36	-14	-30	5,43	<0.001
444	superiorer temporaler Gyrus, parahippokampaler Gyrus, Amygdala, Uncus, rechts	28	20	-2	-22	6,19	<0.001
222	parahippokampaler Gyrus, Inselrinde, Hippokampus, links	13	-26	-34	-12	5,75	<0.001

Tabelle 10: Regressionsanalyse des MMST und der MTR-Daten

Die Tabelle zeigt die statistischen Parameter der Regressionsanalyse des MMST und der MTR-Daten. Die Tabelle ist in absteigender Reihenfolge der Clustergröße (k) sortiert. Die dementsprechende Lokalisation wird durch die anatomische Gehirnregion, durch das Brodmann Areal und durch MNI-Koordinaten beschrieben. Die statistischen Prüfgrößen werden durch p- und T-Werte dargestellt.)

Abbildung 12: Regressionsanalyse des MMST und der MTR-Daten



Die Schnitte zeigen eine bildliche Darstellung der Regressionsanalyse des MMST und der MTR-Daten in coronaler (a), in axialer (b) und in sagittaler (c) Ebene. Als Hintergrundstemplate wurde ein selbst erstelltes MT-Template eingesetzt. Als Grenzwerte wurden für die Clustergröße 200 Voxel und bei den Prüfgrößen p< 0,001 und T(3,34-6,63) gewählt. Das Fadenkreuz in den MNI-Koordinaten (x = -22, y = 0, z = -24) befindet sich im globalen Maximum (für T = 6,63). Zur Orientierung ist in den Schnitten noch rechts (R), Posterior (P) und Superior (S) hervorgehoben.

V. Diskussion

1. Auswertung und Interpretation der ANCOVAs

1.1 Vergleich der Ergebnisse der ANCOVA der MTI- und T1-Daten

Beide Verfahren haben ihre Hauptdifferenz im Bereich der Temporallappen beidseitig mit stärkerer rechtsseitiger Ausprägung. In Bezug auf die vorgefundenen Veränderungen im Hippokampus, Amygdala und parahippokampalen Gyrus sind auffallend viele Übereinstimmung gefunden worden.

Der Morbus Alzheimer geht schon frühzeitig mit kognitiven Defiziten im Bereich des Langzeitgedächtnisses sowie von räumlicher und zeitlicher Orientierung einher. Für diese kognitiven Funktionen spielt der Hippokampus und angrenzende Strukturen innerhalb des Temporallappens eine Schlüsselrolle [74-77].

Die Effekte im Schläfenlappen können somit aus pathophysiologischer Sicht erklärt werden. Bei Betrachtung der Anzahl der Cluster und deren Größe muss das Ausmaß der vorgefundenen Veränderungen zu Gunsten des konventionellen MRT gewertet werden.

In der T1-gewichteten Analyse beträgt das veränderte Gewebe global 26 ml und in der MTI 11,4 ml. Im Seitenvergleich ist die größte Volumenveränderung sowohl bei den T1-Daten mit 16 ml, als auch in der MTI mit 8,4 ml in der rechten Hemisphäre zu erkennen.

Ein Unterschied ist im maximalen T-Wert zwischen den T1-gewichteten Bildern (T = 6,06) und der MTI (T = 6,35) zu erkennen.

An dieser Stelle ist jedoch anzumerken, dass sich ein direkter Vergleich dieser zwei prinzipiell sehr unterschiedlichen Verfahren kompliziert gestaltet und sehr kritisch betrachtet werden muss (vgl. V. Diskussion, Kapitel 3.).

T-Werte können nur innerhalb einer Analyse sicher zum Vergleich heran gezogen werden. Innerhalb der MTI sind beide Cluster (T = 6,33 und T = 6,35) von der Signifikanz her gleich, obwohl doch erhebliche Volumenunterschiede (8,4 vs. 3 ml) bestehen.

Im T1-Kontrast ist eine ungleiche statistische Wertigkeit der Veränderungen zu beobachten. Die Effekte im Hippokampus, Amygdala und parahippokampalem Gyrus sind im Bezug zur Clustergöße (1675 vs. 717) und dem T-Wert (6,06 vs. 5,52) rechts als stärker einzuschätzen. Im Bereich des superioren, mittleren sowie transversen temporalen Gyrus und der Inselrinde weisen der T-Wert (5,75 vs. 5,43) und die Clustergröße (527 vs. 362) auf eine linksseitige Dominanz hin.

Beim genauen Vergleich der betroffenen anatomischen Strukturen gibt es viele Übereinstimmungen zwischen der T1-VBM und der MTI-VBM. In beiden Verfahren sind jeweils Effekte in Amygdala, Hippokampus und parahippokampalem Gyrus bilateral zu erkennen, wobei die Veränderungen rechts dominanter sowohl in der Clustergröße im T1gewichteten und MT-Kontrast, als auch in den T-Werten der T1-VBM erscheinen.

Zusätzlich zu diesen Volumenreduktionen sind in der T1-VBM noch veränderte Areale im superioren, mittleren und transversen temporalen Gyrus und in der Inselrinde beidseitig zu erkennen.

Durch diese vermehrte Detektion innerhalb der Gyri des Temporallappens sind zudem mehr Brodmann Areale in der T1-VBM, als in der MTI-VBM beteiligt.

Insgesamt erkennt die T1-VBM vermehrt Atrophien der Gyri – der Kortexoberfläche.

Es sind lediglich signifikante Unterschiede innerhalb der T1-VBM in den Kompartimenten der grauen Substanz, in den mwc1-Karten der T1-gewichteten Bilder zu beweisen. Es wurden weder signifikante Effekte innerhalb der weißen Substanz, noch im Liquor gefunden.

Dieser Sachverhalt wird durch die Ergebnisse des Gruppenvergleichs der Teilvolumina des Gehirns bestätigt. Beim Vergleich der Absolutwerte der einzelnen Teilkompartimente ist auch hier ausschließlich die graue Substanz betroffen.

Die T1-gewichteten Bilder zeigen demnach hauptsächlich eine Atrophie von grauer Substanz fast sämtlicher Gyri im Temporallappen mit Betonung der rechten Hemisphäre.

Inwiefern sich die Verteilung der Differenzen innerhalb der grauen und weißen Substanz in der MTI darstellt, kann ohne vorangegangene Segmentierung nicht aufgeschlüsselt werden. Daraus folgend liegt keine eigenständige Bestimmung vom TBV und deren Teilvolumina im MTR-Kontrast vor. Damit ist der Vergleich von Absolutwerten der Gewebeentitäten nicht möglich. Aus theoretischer Sicht ist eine Mitbeteiligung der weißen Substanz möglich und kann in der MTI nicht zweifelsfrei widerlegt werden.

In der Erforschung der Alzheimer-Erkrankung konnte bis jetzt gezeigt werden, dass Veränderung in weißer und grauer Substanz, sowohl bei der Demenz vom Alzheimer-Typ[78-83] als auch beim Status des MCI [84] parallel vorkommen.

Der Hippokampus, die Amygdala und der parahippokampale Gyrus sind zentrale Schaltstellen im Gedächtnis, der räumlichen und zeitlichen Orientierung. Diese zentrale Einheit erhält im Allgemeinen Input, Afferenzen, aus Kortexarealen des gesamten Gehirns.

Bei der Demenz vom Alzheimer-Typ kommt es zur Degeneration hauptsächlich von Neuronen des Temporallappens [85].

Als Konsequenz könne es zur degenerativen Mitbeteiligung der dazugehörigen afferenten und efferenten Leitungsbahnen, der weißen Substanz kommen [78, 86].

Dieser Effekt wäre vermutlich in Leitungsbahnen im Bereich des Temporallappens in unmittelbarer Nähe zum Hippokampus am deutlichsten ausgeprägt. Dieser Zusammenhang konnte in der Arbeit von Fornari und Kollegen [86] mit einer Analyse von MTI-Daten bestätigt werden. Aus mehreren ausgewählten Regionen innerhalb der weißen Substanz des Gehirns seien die stärksten Effekte im linken Temporallappen im Bereich des Cuneus, des parahippokampalen und superioren temporalen Gyrus zu finden. Es handle sich dabei speziell um kurze Assoziationsfasern, so genannten U-Fasern, Leitungsbahnen die benachbarte Kortexareale verbindet.

Die MTI in der vorliegenden Arbeit hat seine Haupteffekte im Hippokampus und angrenzenden Strukturen. Ein Überlagerung von Effekten der grauen und weißen Substanz wären somit aus theoretischer Sicht möglich und würden sich mit den Ergebnissen bisheriger Arbeiten durchaus erklären lassen.

1.2 Einordnung der Ergebnisse der ANCOVA der T1-Daten im Kontext vorangegangener Forschungsergebnisse

In der Vergangenheit wurde der Morbus Alzheimer schon mehrfach mit dem konventionellen MRT, aber auch mit der MTI untersucht.

Durch eine umfangreiche Meta-Analyse, die Ergebnisse von 22 VBM-Studien zusammenfasst, sollte der Zusammenhang von neuroanatomische Veränderungen in T1gewichteten Bildern und kognitiven Defizite bei MCI-Patienten geklärt werden [87]. Es konnte gezeigt werden, dass sich die beiden Hauptunterschiede bilateral im medialen Temporallappen innerhalb von Amygdala und Hippokampus manifestierten. Ein weiterer Unterschied wurde im posterioren Anteil des Gyrus cinguli gefunden.

Veränderungen in der Inselrinde hingegen wurde in vergangenen Forschungsarbeiten kaum beschrieben. In einer Arbeit von Foundas und Kollegen konnten neben Veränderungen im Hippokampus (p<0,0001) auch eine Substanzabnahme in der Inselrinde (p<0,003) und im parietalen Kortex (p<0,025) innerhalb von T1-gewichteten Datensätzen nachgewiesen werden [88].

Zusätzlich konnte bei der VBM-Analyse funktioneller MRT-Datensätze bei PTSD-Patienten (*post-traumatic stress disorder*) gezeigt werden, dass ein beidseitiger Verlust von Aktivierungen in der Inselrinde mit einem Verlust des deklarativen Gedächtnisses einhergeht [89].

Daher könnte angenommen werden, dass die Inselrinde wahrscheinlich an Gedächtnisprozessen beteiligt ist. Eine Atrophie in diesem Areal könnte die Ausprägung des Symptomenkomplex der Alzheimer-Demenz durchaus beeinflussen.

1.3 Einordnung der Ergebnisse der ANCOVA der MTI-Daten im Kontext vorangegangener Forschungsergebnisse

Beim Vergleich mit anderen Arbeiten, die MTI genutzt haben, konnten viele Übereinstimmungen gefunden werden. Schon mehrfach bewiesene Veränderungen des Temporallappens [8, 9, 86, 90-104] und speziell des Hippokampus [9, 90, 91, 97-99, 102] wurden auch in der vorliegenden Arbeit vorgefunden und können somit bestätigt werden.

Bisherige Forschungsarbeiten im Bereich der Demenz vom Alzheimer-Typ nutzten vornehmlich eine quantitative Analyse der MTI – eine Histogrammanalyse [8, 9, 86, 90-104].

Die wichtigsten Parameter sind im Einzelnen in der Arbeit von Haehnel und Kollegen [105] sehr detailliert beschrieben. Es handelt sich dabei um das "MTRmean" (mean MTR; d.h. die mittlere Intensität aller Voxel im zu untersuchenden Bereich), das "MTRpeak" (peak MTR; die Intensität beim maximalen Histogrammbalken), und das "absPH" (die Gesamtzahl der betroffenen Voxel im maximalen Histogrammbalken).

Die Parameter MTRmean, MTRpeak und absPH wurden meist global im gesamten Gehirn oder in vorher ausgewählten Zielstrukturen, ROIs/VOIs ("regions/ volumes of interests") erhoben.

Diese quantitative Aufschlüsselung ermöglicht jedoch keine genaue und vollständige Beschreibung von anatomischen Strukturen, die während des Krankheitsprozess in Mitleidenschaft gezogen werden.

Wie in vorherigen Arbeiten gezeigt werden konnte, gibt es zwar prädisponierte Areale. Dazu gehören mediale Anteile des Temporallappen [85] sowie seine Bestandteile Hippokampus, Amygdala und parahippokampaler Gyrus [106-109]. Doch insgesamt ist die Demenz vom Alzheimer-Typ im Gehirn ein globales, pathologisches Phänomen.

Diese Arbeit ist, soweit bekannt, der erste Versuch einer qualitativen Analyse von MTI-Datensätzen, hinsichtlich betroffener Areale der Alzheimerschen Erkrankung. Das wird durch das Verfahren der VBM ermöglicht, welches einen voxelweisen Vergleich durchführt.

Daraus resultieren hauptsächlich zwei Vorteile gegenüber quantitative Verfahren, die entweder globale Analysenmethoden oder ROIs verwenden.

Zum einen werden Effekte nicht übersehen, die sich außerhalb der vordefinierter ROIs befinden. Zum anderen ist eine genaue Aufschlüsselung der einzelnen Teileffekte möglich, welche sich in der globalen Analyse zwar im Zielbereich befinden, aber sich insgesamt nicht mehr voneinander abgrenzen lassen.

Der Mangel einer anatomischen Zuordnung und der Informationsverlust, der durch den Einsatz von ROIs oder rein quantitativer Globalwerte entsteht, machen eine Kombination der MTI mit der VBM aussichtsvoll.

Die MTI wurde schon zur Erforschung anderer Erkrankungen wie bipolare Störungen oder das Tourette-Syndrom erfolgreich mit der VBM kombiniert und konnte neue entscheidende Erkenntnisse erbringen [10, 37].

1.4 Bisherige Versuche MTI-Daten mit der konventionellen Bildgebung zu vergleichen

Auf dem Gebiet der Alzheimer-Forschung wurde bereits einige Male versucht, die MTI mit der herkömmlichen MRT-Bildgebung zu vergleichen.

In der Arbeit von van Es und Kollegen [92] wurde dafür eine kombinierten T2- und PDgewichteten Maske verwendet und mit der MTI verglichen. Dabei konnten globale Unterschiede sowohl in der Alzheimer- als auch in der MCI-Gruppe in der MTI innerhalb des gesamten Gehirn sowie in der segmentierten grauen und weißen Substanz gefunden werden. Wohingegen Atrophien mittels konventioneller Bildgebung ausschließlich in der Alzheimer-Gruppe im gesamten Gehirn und in der grauen Substanz ersichtlich waren.

Bei einem Vergleich zwischen der konventionellen T1-Bildgebung und der MTI, innerhalb einer hippokampal gesetzten ROI [102], konnte gezeigt werden, dass sich beide Methoden als gleichwertig bei der Differenzierung zwischen Alzheimer-Patienten und Kontrolle darstellten.

Es konnten sowohl in einer speziellen MTI als auch in T1-gewichteten Bildern signifikante Unterschiede (p<0,001) detektiert werden. Die Unterschiede in der MTI wurden dabei hauptsächlich Veränderungen in der grauen Substanz zugeschrieben. Die weiße Substanz des Parietalkortex (*"parietal white matter"*) diente als Vergleichsregion und zeigte, wie erwartet, keine Unterschiede.

2. Auswertung und Interpretation der Regressionsanalysen

2.1 Vergleich der Regressionsanalysen der MTI- und T1-Daten

Bei der Regressionsanalyse konnte gezeigt werden, dass das Ausmaß der Verschlechterung im MMST mit dem Grad der Degeneration innerhalb Strukturen des Hippokampus, der Amygdala und fast sämtlicher Gyri des Temporallappens beiderseits sowie in der Inselrinde links korreliert. Dabei sind viele Übereinstimmungen zwischen der MTI und den T1-gewichteten Bilder, sowohl in ihrer Qualität, der Lokalisation der veränderten Strukturen und in der Quantität, im Ausmaß der Veränderungen, zu erkennen. Es können in den zu vergleichenden Bildgebungen übereinstimmende Effekte in beiden Hemisphären im parahippokampalen, superior temporalen und fusiformen Gyrus, Uncus, Hippokampus und Amygdala gefunden werden. Zusätzlich finden sich gemeinsame Veränderungen noch in der linken Gehirnhälfte im inferior temporalen Gyrus und der Inselrinde.

Weitere ersichtliche Effekte im mittleren temporalen Gyrus und Claustrum links und im mittleren temporalen Gyrus rechts finden sich nur mit der MTI.

Insgesamt ist in beiden Bildkontrasten, sowohl beim Vergleich der T-Werte und der absoluten Volumina ein stärkerer Unterschied in der linken Hemisphäre zu beobachten. In der MTI ist links mit einem maximalen T-Wert von T = 6,63 und einem betroffenen Volumen von 11,5 ml gegenüber der rechten Gehirnhälfte mit T = 6,19 und einem Volumen von 7,7 ml ein deutliche Differenzen innerhalb des Ausmaß der Unterschiede zu verzeichnen. In der T1-Analyse ist diese Differenz von Volumenunterschieden und T-Wert von links (V = 11,7 ml, T = 5,44) zu rechts (V = 10,8 ml T = 5,39) nicht so stark aus geprägt.

Die Regressionsanalyse prüft den Zusammenhang zwischen zwei abhängigen Parametern. In unserer vorliegenden Analyse ist der Erste der MMST, der eine grobe Einschätzung von kognitiven Fähigkeiten zulässt. Der Zweite ist das bildmorphologische Korrelat, entweder der T1-gewichteten Bildgebung oder der MTI. Es wurde in der Vergangenheit schon mehrfach auf eine Korrelation klinischer und bildmorphologischer Parameter hingewiesen [92, 93, 98, 102, 110, 111]. Ein hoher Score im MMST geht eher mit physiologisch, intakten Verhältnissen und ein niedriger Score mit pathologischen Verhältnissen, der Atrophie von Hirngewebe, einher.

2.2 Einordnung der Ergebnisse der Regressionsanalyse des MMST und der T1-Daten im Kontext vorangegangener Forschungsergebnisse

Im Bereich der konventionellen Bildgebung wurde bereits mehrfach auf einen Zusammenhang oder eine Korrelation geprüft.

An dieser Stelle sind vor allem zwei Arbeiten von Evans und Ridha zu erwähnen [110, 111]. In beiden Fällen handelt es sich um longitudinal angelegte Studien, mit einer nach einem Jahr durchgeführten Verlaufskontrolle. Es wurde jeweils die prozentuale Atrophie des Hirngewebes und die begleitende Expansion der Liquorräume innerhalb eines Jahres mit MMST-Veränderungen im gleichen Zeitraum korreliert.

In der Arbeit von Evans und Kollegen [110] wurde noch zusätzlich eine MCI-Gruppe mit einbezogen. Es konnte mit der multivariaten linearen Regressionsanalyse gezeigt werden, dass dieser Zusammenhang, sowohl bei der MCI-Gruppe (p<0,0001) als auch der Alzheimer-Gruppe (p = 0,0002), besteht.

In einer Arbeit von Ridha und Kollegen [111] wurden vergleichbare Ergebnisse erzielt. Es wurde der MMST nicht nur mit globalen, volumetrisch bestimmten Atrophien, sondern auch mit selektiven Veränderungen des Hippokampus mit Hilfe einer ROI-basierten Analyse in Bezug gesetzt.

Interessanterweise besteht eine signifikante Korrelation der MMST-Verschlechterung zwar mit der prozentualen globalen Atrophie des Gehirns (p<0,0001) und der Expansion des Liquorsystems (p<0,0002), aber nicht mit der selektiven Reduktion des Hippokampus (p = 0,24). Diese Ergebnisse wurden vom selben Forschungsteam [102] schon bei einer Regressionsanalyse von T1-Sequenzen erhoben. In dieser Arbeit waren Zusammenhänge zum MMST nur global, aber nicht in der grauen Substanz einer hippokampalen ROI auszumachen.

Dieser Umstand wird in beiden Arbeiten mit eventuellen Fehlern beim manuellen Setzen der ROIs erklärt. Weiterhin wird erwähnt, dass der MMST eher globale, neuropsychologische Funktionen abfragt. Veränderungen des Hippokampus stehen aber hauptsächlich mit funktionellen Defiziten des deklarativen Gedächtnisses in Zusammenhang. Deswegen gehen globale funktionelle Defizite vielmehr mit einer globalen Atrophie einher und lassen sich nicht auf lokale Veränderungen reduzieren.

Diskussion

2.3 Einordnung der Ergebnisse der Regressionsanalyse des MMST und der MTI-Daten im Kontext vorangegangener Forschungsergebnisse

Auch im Bereich der MTI wurden in früheren Arbeiten Regressions- und Korrelationsanalysen durchgeführt [9, 92, 93, 98, 102]. In der Arbeit von Hanyu und Kollegen [98] konnte eine negative Korrelation eines subjektiv eingeteilten Atrophiescores sowie eine positive Korrelation des MTR (p<0,0001) und der mittels SPECT ermittelten zerebralen Durchblutung des temperoparietalen Kortex (p<0,01), zum MMST nachgewiesen werden. Damit wurde gezeigt, dass kognitive Defizite mit dem Ausmaß der Atrophie, mit einer verminderten Signalintensität in der MTI und mit einer Verschlechterung der zerebralen Durchblutung einhergehen.

In der Arbeit von van Es und Kollegen [93] konnte durch die MTI bei der MCI-Gruppe im MTRpeak generalisierte Unterschiede der weißen Substanz in allen vier Lappen des Gehirns und in der grauen Substanz des temporalen und frontalen Kortex nachgewiesen werden. Aber eine lineare Regressionsanalyse fand nur einen statistischen Zusammenhang mit dem MMST in der grauen Substanz des Temporallappens sowohl im MTRmean als auch im MTRpeak.

Ein Jahr vorher konnte von van Es und Kollegen [92] durch einen Korrelationsanalyse weiterhin gezeigt werden, dass innerhalb der MCI-Gruppe Veränderungen des MMST stärker mit Veränderungen im MTRpeak der grauen als in der weißen Substanz einhergingen. Im MTRmean war nur eine Korrelation zum MMST in der grauen Substanz zu erkennen.

In der Regressionsanalyse von Ridha und Kollegen [102] wurden statistische Zusammenhänge zum MMST, innerhalb einer im Hippokampus gesetzten ROI, in einer speziellen MTI-Sequenz gefunden, obwohl in der T1-Wichtung in der selben ROI kein statistischer Zusammenhang hergestellt werden konnte.

Die selbe Forschergruppe konnte in einer vorangegangenen Arbeit [9] mit Hilfe einer Korrelationsanalyse diese Zusammenhänge der MTI zum MMST innerhalb des Hippokampus jedoch noch nicht nachweisen.

Diskussion

2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse Regressionsanalysen

Sowohl in der konventionellen T1-Bildgebung als auch in der MTI konnten in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass es einen statistischen Zusammenhang zum MMST gibt. In Kombination mit dem Verfahren der VBM ist zusätzlich die genaue Beschreibung der dazugehörigen anatomischen Strukturen möglich.

Auffällig ist, dass in der ANCOVA die Substanzverluste in der rechten Hemisphäre dominieren, während die Effekte der Regressionsanalyse mehr zur Gegenseite tendieren. In der ANCOVA wird gezeigt, dass der größere Schaden in der rechten Gehirnhälfte liegt. Die Hauptleistung für kognitive Leistungen wird vermutlich somit von der Gegenseite erbracht. Stellt man die kognitiven Fähigkeiten gemessen am MMST dem anatomischen Korrelat gegenüber, könnte ein stärker Zusammenhang in der Regressionsanalyse innerhalb der besser erhaltenen Hemisphäre vorgefunden werden.

3. Einschränkung und Nachteile der MTI

Die MTI ist ein komplexes Verfahren, bei dem die Qualität sehr von den gewählten Messsequenzen, dem verwendeten MR-Tomographen und der Auswertung abhängig ist. Unterschiedliche Geräte und Messprotokolle bedingen unterschiedliche Grauintensitäten der Voxel. Daraus resultieren im Wesentlichen zwei Probleme.

Zum einen ist die Vergleichbarkeit von Bildsequenzen von unterschiedlichen MR-Tomographen, oder bei Verwendung unterschiedlicher Messprotokolle nur eingeschränkt möglich.

Zum anderen existieren unter SPM für PD-gewichtete- und MT-Bilder keine a a-priori-Karten und gaußschen Intensitätsverteilungskurven.

Wenn theoretisch a-priori-Karten und Verteilungskurven verwendet würden, ohne diese vorher individuell an die Geräte und Messprotokolle anzupassen, würde die VBM unter Umständen fehlerhaft ablaufen. Eine Übereinstimmung des Intensitätsspektrum der a-priori-Annahmen zu den zu analysierenden Daten wäre nicht gegeben.

Während der Segmentierung könnte es zu einer falschen Klassifikation der Gewebetypen kommen, falls die a-priori-Annahmen nicht zu den methodischen Gegebenheiten passen.

Deswegen muss als Konsequenz auf eine Segmentierung bei der MTI verzichtet werden. Dadurch können innerhalb dieser Sequenz alle vorgefundenen Effekte, besonders an Übergangszonen zwischen den drei Gewebeklassen, nicht immer zweifelsfrei einer bestimmten Gewebeentität zugeordnet werden.

Bei den T1-gewichteten Bildern sind demgegenüber je nach verwendetem segmentierten Datensatz (c1, c2, c3) die zu betrachtenden Gewebeklassen (graue und weiße Substanz sowie Liquor) genau vorgegeben.

Zwar sind weder in der ANCOVA der T1-Daten noch innerhalb der TBV-Ergebnisse signifikante Ergebnisse im Liquorraum und in der weißen Substanz vorhanden

Aber in welchem Ausmaß sich die Effekte innerhalb der MTI in den verschiedenen Gewebetypen befinden, kann nur durch die Begutachtung der Effekte mittels des MNI-Atlas erfolgen. Dadurch ist ein direkter Vergleich besonders an Übergangszonen zwischen den Gewebeklassen beider Verfahren erschwert.

Zusätzlich entstehen durch die Segmentierung Subkompartimente und damit kleinere Suchvolumen. Ähnlich wie bei dem Einsatz von ROIs, VOIs und SVCs beeinflussen kleinere Suchvolumen die Sensitivität der Ergebnisse [37]. Bei eigentlich äquivalenten Effekten innerhalb beider Verfahren erreichen die T1-Daten daher eher signifikante Bereiche.

Ziel zukünftiger Forschungsarbeiten muss es sein, das Problem der Standardisierung von MT-Messprotokollen und Aufnahmetechniken voran zu treiben, um eine Vergleichbarkeit der Datensätze unterschiedlicher Geräte zu ermöglichen.

Nach erfolgreicher Standardisierung bestünde somit die Möglichkeit der Generierung von kompatiblen PD- oder MT-a-priori-Karten und passender gaußscher Intensitätsverteilungskurven. Folglich wäre das Prinzip der *"unified segmentation"* innerhalb der MTI unter gleichen qualitativen Standards wie bei der Verarbeitung von T1-Datensätzen möglich.

Erste Versuche einer einheitlichen Messsequenz [112] wurden vorgenommen, fanden aber bisher noch nicht Einzug in die Praxis.

Eine weitere Problematik wird durch die unterschiedliche Schichtdicke der MT-, PD- und T1-Sequenz aufgeworfen. Die für die MTI notwendigen PD- und MT-Daten setzen sich aus 48 Schichten å 3 mm zusammen. Die T1-Sequenz bestehen hingegen aus 124 mit je 1 mm Dicke. Damit haben die T1-Daten eine wesentlich höhere Auflösung.

Letztendlich sei dadurch eine bessere Differenzierung zwischen Unterschiede der grauen und weißen Substanz möglich [37].

4. Vorteile der MTI in Verbindung mit der VBM

Ein Vorteil der MTI, aber auch von jedem konventionellen MRT, ist eine gute Verfügbarkeit in allen größeren medizinischen Versorgungszentren und zum Teil auch in weniger spezialisierten medizinischen Einrichtungen. Es handelt sich insgesamt um ein nichtinvasives Verfahren, welches ohne den Einsatz von Kontrastmitteln oder radioaktiver Strahlung auskommt.

Der Einsatz der VBM macht eine vollautomatische Datenverarbeitung möglich und ist vom jeweiligen Untersucher somit unabhängig. Durch den Verzicht von a-priori-Hypothesen in Form von ROIs kommt es außerdem nicht zu einem Informationsverlust.

Aufgrund ihrer manuellen Segmentierung unterliegen die ROIs zusätzlich der Variabilität der jeweiligen Untersucher. Sie wären im klinischen und sind im wissenschaftlichen Alltag sehr zeitaufwendig.

Es kann eine qualitative Untersuchung der Datensätze durchgeführt werden, welche eine genaue Beschreibung der betroffenen Strukturen ermöglicht. Dies ist bei quantitativen Verfahren, welche sich auf ROIs oder globale Zustände beschränken, nicht möglich.

Diese Gründe machen die Etablierung einer VBM kombinierten MTI, als wissenschaftliches Arbeitsmittel wertvoll. Inwieweit sich dieses Verfahren auch als frühdiagnostisches Verfahren im klinischen Alltag eignet, muss noch durch weitere Untersuchungen früher Stadien der Alzheimer-Demenz und longitudinale Studien geklärt werden.

5. Ausblick für weitere Forschungsarbeiten

Die MTI hat sich bereits bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen bewährt.

Es gibt einige Beispiele in denen die MTI dem konventionellen MRT überlegen war [10, 23, 27, 89, 113].

Der MT-Kontrast ist abhängig von der mikrostrukturellen Verteilung von Makromolekülen.

Eine Abnahme der "Makromoleküldichte", *"macromolecular densitiy"* ist mit einem Signalabnahme im MTR verbunden [10].

In der grauen Substanz würde ein Abfall der Intensität des MTR einer Reduktion von Nervenzellen in Größe und Anzahl sowie ihrer dendritischen Verknüpfungen gleich kommen [10, 37].

Eine Minderung des MTR würde in der weißen Substanz mit einer Veränderung in der Myelinisierung und einem Verlust der Axonendichte einhergehen [10, 16, 37].

Diskussion

Alle diese Veränderungen sind Indizien für den Organisationsgrad eines Gewebes auf struktureller, zellulärer Ebene.

Es ist anzunehmen, dass dem eigentlichen Zelluntergang im Rahmen des Morbus Alzheimer pathologische intrazelluläre Prozesse vorangestellt sind [53].

Damit hat aus theoretischer Sicht die MTI die Möglichkeit die zelluläre Makromoleküldichte – den Organisationsgrad – frühzeitig quantifizieren und Pathologien zu erkennen.

Volumenveränderungen innerhalb der T1-gewichteten Bilder, welche hauptsächlich durch einen Zelluntergang bedingt sind, würden vermutlich erst später zu detektieren seien.

Um diese Hypothese beweisen oder widerlegen zu können, sind weitere wissenschaftliche Arbeiten notwendig. Aufgabe weiterer Studien wird es daher sein, frühere Phasen der Demenz vom Alzheimer-Typ, zum Zeitpunkt des MCI, mit dem hier in dieser Arbeit verwendetem Verfahren zu untersuchen.

Eine zusätzliche Möglichkeit wären klinische Studien mit mehreren Messzeitpunkten, so genannte longitudinale Studien, um den Krankheitsverlauf und die Reihenfolge der bildmorphologischen Veränderungen besser zu verstehen.

Ob sich die MTI zur Frühdiagnostik eignet, kann mit der hier vorliegenden Arbeit nicht ausreichend geklärt werden.

VI. Zusammenfassung der Ergebnisse

Es wurden zwei Bildgebungsmethoden miteinander verglichen. Auf der einen Seite die konventionelle T1-gewichtete Sequenz, welche Zellzahl-abhängige Volumenunterschiede detektiert. Auf der anderen Seite wurde die MTI verwendet, welches eine Aussage über die quantitativen Verteilung von intrazellulären und transmembranären Makromolekülen macht und somit den Organisationsgrad des Gewebes beschreibt.

Als vergleichendes Modell wurden eine ANCOVA und eine Regressionsanalyse durchgeführt.

Zusammenfassend wurde herausgefunden, dass bei der ANCOVA die T1-Bildgebung überlegen ist und bei dem Regressionsmodell die beiden Verfahren annähernd gleichwertig sind.

Die vorgefundenen Effekte im Temporallappen können durch frühere Arbeiten auf diesem Gebiet bestätigt werden und lassen sich pathophysiologisch gut erklären. Da die Demenz vom Alzheimer-Typ mit kognitiven Störungen des Langzeitgedächtnisses sowie der räumlichen und zeitlichen Orientierung einhergeht, ist es sehr plausibel, dass die Haupteffekte in den dazugehörigen anatomischen Arealen vorzufinden sind.

Nach dem jetzigen Forschungsstand ist der Einsatz der MTI als diagnostisches Verfahren nur eingeschränkt zu empfehlen. Bisher stehen dem zeitlichen Mehraufwand nur ungenügend neu gewonnene Erkenntnisse gegenüber. Doch das Potential der MTI ist noch nicht vollends ausgeschöpft.

Für einen eventuellen Routineeinsatz im klinischen Alltag bedarf es einer Standardisierung der MT-Messtechnik und einer methodischen Optimierung der VBM durch Erstellung von kompatiblen a-priori-Wahrscheinlichkeitskarten und passenden Gaußschen-Verteilungs-Modellen. Somit wäre die *"unified segmentation"* ebenso auf die MTI anwendbar und könnte erhebliche Vorteile bei der Datenverarbeitung mit sich bringen.

Forschungsschwerpunkt zukünftiger Arbeiten wäre es, frühe Phasen der Erkrankung, zum Zeitpunkt des MCI, zu untersuchen. Es gilt zu klären, ob die MTI bei der Diagnose von frühen neuropathologischen Veränderungen im Bereich der Alzheimer-Demenz überlegen ist. Des Weiteren wären longitudinale Untersuchungen mit einer VBM kombinierten MTI wünschenswert, um zeitliche Veränderungen im Krankheitsverlauf beschreiben zu können.

VII. Literaturverzeichnis

- 1. Ferri, C.P., et al., *Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study.* Lancet, 2005. **366**(9503): p. 2112-7.
- 2. Sackman, H., *Delphi Assessment: Expert Opinion, Forecasting and Group Process*, T.R.C. UNITED STATES RAND AIR FORCE RAND, Editor. 1974, UNITED STATES RAND AIR FORCE: Santa Monica.
- 3. Wimo, A., et al., *The magnitude of dementia occurrence in the world.* Alzheimer Dis Assoc Disord, 2003. **17**(2): p. 63-7.
- 4. Bickel, H., *Demenzen*, ed. G.T. Verlag. 2005, Stuttgart, New York: C.-W. Wallesh , H. Förstl.
- 5. Bickel, H., *Die Epidemiologie der Demenz*. 2010, Deutsche Alzheimer Gesellschaft. p. 3.
- 6. WHO, *Shaping the future*, in *The World Health Report*. 2003, The World Health Organisation: Geneva. p. 17.
- 7. Destatis, *Hohe Kosten durch Demenz und Depressionen, Pressemitteilung Nr.280 vom 11.08.2010.* 2010, Statistisches Bundesamt Deutschland: Wiesbaden.
- 8. Ginestroni, A., et al., *Early structural changes in individuals at risk of familial Alzheimer's disease: a volumetry and magnetization transfer MR imaging study.* J Neurol, 2009. **256**(6): p. 925-32.
- 9. Ridha, B.H., et al., *Magnetization transfer ratio in Alzheimer disease: comparison with volumetric measurements.* AJNR Am J Neuroradiol, 2007. **28**(5): p. 965-70.
- 10. Bruno, S.D., et al., A study of bipolar disorder using magnetization transfer imaging and voxel-based morphometry. Brain, 2004. **127**(Pt 11): p. 2433-40.
- 11. Wilhelmstötter, F. 2004.
- 12. Rooney, W.D., et al., *Magnetic field and tissue dependencies of human brain longitudinal 1H2O relaxation in vivo.* Magn Reson Med, 2007. **57**(2): p. 308-18.
- 13. Graham, S.J. and R.M. Henkelman, *Pulsed magnetization transfer imaging: evaluation of technique.* Radiology, 1999. **212**(3): p. 903-10.
- 14. Henkelman, R.M., G.J. Stanisz, and S.J. Graham, *Magnetization transfer in MRI: a review.* NMR Biomed, 2001. **14**(2): p. 57-64.
- 15. Grossman, R.I., et al., *Magnetization transfer: theory and clinical applications in neuroradiology.* Radiographics, 1994. **14**(2): p. 279-90.
- 16. van Buchem, M.A. and P.S. Tofts, *Magnetization transfer imaging*. Neuroimaging Clin N Am, 2000. **10**(4): p. 771-88 ,ix.

- 17. Rademacher, J., et al., *Measuring in vivo myelination of human white matter fiber tracts with magnetization transfer MR.* Neuroimage, 1999. **9**(4): p. 393-406.
- 18. van Waesberghe, J.H., et al., *Axonal loss in multiple sclerosis lesions: magnetic resonance imaging insights into substrates of disability.* Ann Neurol, 1999. **46**(5): p. 747-54.
- 19. Ge, Y., et al., Age-related total gray matter and white matter changes in normal adult brain. Part II: quantitative magnetization transfer ratio histogram analysis. AJNR Am J Neuroradiol, 2002. **23**(8): p. 1334-41.
- 20. Silver, N.C., et al., *Magnetisation transfer ratio of normal brain white matter: a normative database spanning four decades of life.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1997. **62**(3): p. 223-8.
- 21. Gass, A., et al., *Correlation of magnetization transfer ratio with clinical disability in multiple sclerosis.* Ann Neurol, 1994. **36**(1): p. 62-7.
- 22. Eckert, T., et al., *Differentiation of idiopathic Parkinson's disease, multiple system atrophy, progressive supranuclear palsy, and healthy controls using magnetization transfer imaging.* Neuroimage, 2004. **21**(1): p. 229-35.
- 23. McGowan, J.C., et al., *Magnetization transfer imaging in the detection of injury associated with mild head trauma.* AJNR Am J Neuroradiol, 2000. **21**(5): p. 875-80.
- 24. Lexa, F.J., R.I. Grossman, and A.C. Rosenquist, *Dyke Award paper. MR of wallerian degeneration in the feline visual system: characterization by magnetization transfer rate with histopathologic correlation.* AJNR Am J Neuroradiol, 1994. **15**(2): p. 201-12.
- 25. Kimura, H., et al., *Magnetization transfer imaging of diffuse axonal injury following experimental brain injury in the pig: characterization by magnetization transfer ratio with histopathologic correlation.* J Comput Assist Tomogr, 1996. **20**(4): p. 540-6.
- 26. Dousset, V., et al., *Lysolecithin-induced demyelination in primates: preliminary in vivo study with MR and magnetization transfer.* AJNR Am J Neuroradiol, 1995. **16**(2): p. 225-31.
- Iannucci, G., et al., Correlations between clinical findings and magnetization transfer imaging metrics of tissue damage in individuals with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. Stroke, 2001. 32(3): p. 643-8.
- 28. Ernst, T., et al., *Progressive multifocal leukoencephalopathy and human immunodeficiency virus-associated white matter lesions in AIDS: magnetization transfer MR imaging.* Radiology, 1999. **210**(2): p. 539-43.
- 29. Agosta, F., et al., *MR imaging assessment of brain and cervical cord damage in patients with neuroborreliosis.* AJNR Am J Neuroradiol, 2006. **27**(4): p. 892-4.
- 30. Trivedi, R., S. Saksena, and R.K. Gupta, *Magnetic resonance imaging in central nervous system tuberculosis.* Indian J Radiol Imaging, 2009. **19**(4): p. 256-65.

- 31. Siddique, D., et al., *Magnetization transfer ratio may be a surrogate of spongiform change in human prion diseases.* Brain, 2010. **133**(10): p. 3058-68.
- 32. Agarwal, A., et al., *Epilepsy with focal cerebral calcification: role of magnetization transfer MR imaging.* Neurol India, 2004. **52**(2): p. 197-9.
- 33. Rocca, M.A., et al., *A magnetization transfer imaging study of the brain in patients with migraine.* Neurology, 2000. **54**(2): p. 507-9.
- 34. Emmer, B.J., et al., *Detection of change in CNS involvement in neuropsychiatric SLE: a magnetization transfer study.* J Magn Reson Imaging, 2006. **24**(4): p. 812-6.
- 35. Jurgens, C.K., et al., *Magnetization transfer imaging in 'premanifest' Huntington's disease.* J Neurol, 2010. **257**(3): p. 426-32.
- 36. Alvarez-Uria Tejero, M.J., et al., [Diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: advances in magnetic resonance imaging]. Radiologia, 2011. **53**(2): p. 146-55.
- 37. Muller-Vahl, K.R., et al., *Prefrontal and anterior cingulate cortex abnormalities in Tourette Syndrome: evidence from voxel-based morphometry and magnetization transfer imaging.* BMC Neurosci, 2009. **10**: p. 47.
- 38. Ashburner, J. and K.J. Friston, *Voxel-based morphometry--the methods.* Neuroimage, 2000. **11**(6 Pt 1): p. 805-21.
- 39. Ashburner, J., et al, A.e., *SPM8 Manual*. 2010: 12 Queen Square, London WC1N 3BG, UK July
- 40. Good, C.D., et al., *A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains.* Neuroimage, 2001. **14**(1 Pt 1): p. 21-36.
- 41. Ashburner, J. and K.J. Friston, *Unified segmentation.* Neuroimage, 2005. **26**(3): p. 839-51.
- A C Evans, D.L.C., S R Millst, E D Brown*, R L Kelly*, T M Peters, Montreal Neurol. Inst., Que., *3D statistical neuroanatomical models from 305 MRI volumes.* Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, 1993(31 Oct-6 Nov 1993): p. 1813-17 vol.3
- 43. Jean Talairach, P.T., Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain. 1988, Stuttgart
- 44. Mazziotta, J.C., et al., Digital brain atlases. Trends Neurosci, 1995. 18(5): p. 210-1.
- 45. Mazziotta, J.C., et al., *A probabilistic atlas of the human brain: theory and rationale for its development. The International Consortium for Brain Mapping (ICBM).* Neuroimage, 1995. **2**(2): p. 89-101.
- 46. Gaser, C., *Segmentation*, Segmentation, Editor. 2011, Structural Brain Mapping Group, Departement of Psychiatry, University of Jena: Jena.

- Sled, J.G., A.P. Zijdenbos, and A.C. Evans, A nonparametric method for automatic correction of intensity nonuniformity in MRI data. IEEE Trans Med Imaging, 1998.
 17(1): p. 87-97.
- 48. Rosenfeld, A. and A.C. Kak, *Digital Picture Processing 2.* Academic Press, Orlando, FL, 1982: p. p. 42.
- 49. Jones, D.K., et al., *The effect of filter size on VBM analyses of DT-MRI data.* Neuroimage, 2005. **26**(2): p. 546-54.
- 50. Saß H., H.-U.W., M. Zaudig, I. Houben, *Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen. (DSM-IV-TR)*, ed. Hogrefe. 2003, Göttingen: p. 163-209.
- 51. Dal-Bianco, P., *Klinische Neurologie II*, ed. facultas.wuv. Vol. 2. 2007, Wien: K. Zeiler, E. Auff. 203-220.
- 52. Petersen, R.C., et al., *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI): clinical characterization.* Neurology, 2010. **74**(3): p. 201-9.
- 53. Hardy, J.A. and G.A. Higgins, *Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis.* Science, 1992. **256**(5054): p. 184-5.
- 54. Annaert, W. and B. De Strooper, *A cell biological perspective on Alzheimer's disease.* Annu Rev Cell Dev Biol, 2002. **18**: p. 25-51.
- 55. Hussain, I., et al., *Identification of a novel aspartic protease (Asp 2) as betasecretase.* Mol Cell Neurosci, 1999. **14**(6): p. 419-27.
- Mundy, D.I., Identification of the multicatalytic enzyme as a possible gammasecretase for the amyloid precursor protein. Biochem Biophys Res Commun, 1994.
 204(1): p. 333-41.
- 57. Armstrong, R.A., D. Myers, and C.U. Smith, *The spatial patterns of plaques and tangles in Alzheimer's disease do not support the 'cascade hypothesis'.* Dementia, 1993. **4**(1): p. 16-20.
- 58. Duyckaerts, C., *Looking for the link between plaques and tangles.* Neurobiol Aging, 2004. **25**(6): p. 735-9; discussion 743-6.
- 59. Armstrong, R.A., N.J. Cairns, and P.L. Lantos, *Are pathological lesions in neurodegenerative disorders the cause or the effect of the degeneration?* Neuropathology, 2002. **22**(3): p. 133-46.
- 60. Armstrong, R.A., *The pathogenesis of Alzheimer's disease: a reevaluation of the "amyloid cascade hypothesis".* Int J Alzheimers Dis, 2011. **2011**: p. 630865.
- 61. Carroll, B.J., *Ageing, stress and the brain.* Novartis Found Symp, 2002. **242**: p. 26-36; discussion 36-45.

- 62. Chartier-Harlin, M.C., et al., *Early-onset Alzheimer's disease caused by mutations at codon 717 of the beta-amyloid precursor protein gene.* Nature, 1991. **353**(6347): p. 844-6.
- 63. Goate, A., et al., Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. Nature, 1991. **349**(6311): p. 704-6.
- 64. Levy-Lahad, E., et al., *Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus.* Science, 1995. **269**(5226): p. 973-7.
- 65. Sherrington, R., et al., *Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease.* Nature, 1995. **375**(6534): p. 754-60.
- 66. Maier, W., Deuschl, G., *S3-Leitlinien "Demenz".* Leitlinie der Deutsche Gesellschaft für Neurologie(DGN) und Deutsche Gesellschaft für Psychatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde(DGPPN, 2009: p. 9-20.
- 67. McKhann, G., et al., *Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease.* Neurology, 1984. **34**(7): p. 939-44.
- 68. Mayeux, R., et al., Utility of the apolipoprotein E genotype in the diagnosis of Alzheimer's disease. Alzheimer's Disease Centers Consortium on Apolipoprotein E and Alzheimer's Disease. N Engl J Med, 1998. **338**(8): p. 506-11.
- 69. Consensus report of the Working Group on: "Molecular and Biochemical Markers of Alzheimer's Disease". The Ronald and Nancy Reagan Research Institute of the Alzheimer's Association and the National Institute on Aging Working Group. Neurobiol Aging, 1998. **19**(2): p. 109-16.
- Frankfort, S.V., et al., Amyloid beta protein and tau in cerebrospinal fluid and plasma as biomarkers for dementia: a review of recent literature. Curr Clin Pharmacol, 2008.
 3(2): p. 123-31.
- 71. Gifford, D.R., R.G. Holloway, and B.G. Vickrey, *Systematic review of clinical prediction rules for neuroimaging in the evaluation of dementia.* Arch Intern Med, 2000. **160**(18): p. 2855-62.
- 72. Folstein, M.F., S.E. Folstein, and P.R. McHugh, "*Mini-mental state*". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res, 1975. **12**(3): p. 189-98.
- 73. Crum, R.M., et al., *Population-based norms for the Mini-Mental State Examination by age and educational level.* JAMA, 1993. **269**(18): p. 2386-91.
- 74. Langston, R.F., et al., *The role of hippocampal subregions in memory for stimulus associations.* Behav Brain Res, 2010. **215**(2): p. 275-91.
- 75. Cutsuridis, V. and T. Wennekers, *Hippocampus, microcircuits and associative memory.* Neural Netw, 2009. **22**(8): p. 1120-8.

- 76. Cipolotti, L. and C.M. Bird, *Amnesia and the hippocampus.* Curr Opin Neurol, 2006. **19**(6): p. 593-8.
- 77. Squire, L.R., C.E. Stark, and R.E. Clark, *The medial temporal lobe.* Annu Rev Neurosci, 2004. **27**: p. 279-306.
- 78. Bozzali, M., et al., *Regional grey matter loss and brain disconnection across Alzheimer disease evolution.* Curr Med Chem, 2011. **18**(16): p. 2452-8.
- 79. Agosta, F., et al., *White matter damage in Alzheimer disease and its relationship to gray matter atrophy.* Radiology, 2011. **258**(3): p. 853-63.
- Scheltens, P., et al., White matter lesions on magnetic resonance imaging in clinically diagnosed Alzheimer's disease. Evidence for heterogeneity. Brain, 1992. 115 (Pt 3): p. 735-48.
- 81. Sandson, T.A., et al., *Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in Alzheimer's disease.* Dement Geriatr Cogn Disord, 1999. **10**(2): p. 166-71.
- 82. van der Flier, W.M., et al., Interaction of medial temporal lobe atrophy and white matter hyperintensities in AD. Neurology, 2004. **62**(10): p. 1862-4.
- 83. de Leeuw, F.E., F. Barkhof, and P. Scheltens, *White matter lesions and hippocampal atrophy in Alzheimer's disease.* Neurology, 2004. **62**(2): p. 310-2.
- 84. Fellgiebel, A., et al., *Ultrastructural hippocampal and white matter alterations in mild cognitive impairment: a diffusion tensor imaging study.* Dement Geriatr Cogn Disord, 2004. **18**(1): p. 101-8.
- 85. Villain, N., et al., [Neuroimaging in Alzheimer's disease: a synthesis and a contribution to the understanding of physiopathological mechanisms]. Biol Aujourdhui, 2010. **204**(2): p. 145-58.
- 86. Fornari, E., et al., *Demyelination of superficial white matter in early Alzheimer's disease: a magnetization transfer imaging study.* Neurobiol Aging, 2010: p. 428.e7-428.e19..
- 87. Nickl-Jockschat, T., et al., *Neuroanatomic changes and their association with cognitive decline in mild cognitive impairment: a meta-analysis.* Brain Struct Funct, 2011.
- 88. Foundas, A.L., et al., *Atrophy of the hippocampus, parietal cortex, and insula in Alzheimer's disease: a volumetric magnetic resonance imaging study.* Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol, 1997. **10**(2): p. 81-9.
- 89. Chen, S., et al., Insular cortex involvement in declarative memory deficits in patients with post-traumatic stress disorder. BMC Psychiatry, 2009. **9**: p. 39.
- 90. Kiefer, C., et al., *Multi-parametric classification of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: the impact of quantitative magnetization transfer MR imaging.* Neuroimage, 2009. **48**(4): p. 657-67.

- 91. Hentschel, F., et al., [Does magnetization transfer ratio (MTR) contribute to the diagnosis and differential diagnosis of the dementias?]. Rofo, 2004. **176**(12): p. 1743-9.
- 92. van Es, A.C., et al., *Magnetization transfer imaging of gray and white matter in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease.* Neurobiol Aging, 2006. **27**(12): p. 1757-62.
- 93. van Es, A.C., et al., *Lobar distribution of changes in gray matter and white matter in memory clinic patients: detected using magnetization transfer imaging.* AJNR Am J Neuroradiol, 2007. **28**(10): p. 1938-42.
- 94. Bozzali, M., et al., *Quantification of tissue damage in AD using diffusion tensor and magnetization transfer MRI.* Neurology, 2001. **57**(6): p. 1135-7.
- 95. Imon, Y., et al., [Atrophy and magnetization transfer ratio of the corpus callosum in patients with Alzheimer's disease]. Rinsho Shinkeigaku, 1998. **38**(12): p. 1014-8.
- 96. Hanyu, H., et al., *Diffusion-weighted and magnetization transfer imaging of the corpus callosum in Alzheimer's disease.* J Neurol Sci, 1999. **167**(1): p. 37-44.
- 97. Hanyu, H., et al., *Magnetization transfer measurements of the hippocampus in patients with Alzheimer's disease, vascular dementia, and other types of dementia.* AJNR Am J Neuroradiol, 2000. **21**(7): p. 1235-42.
- 98. Hanyu, H., et al., [*Relation between hippocampal damage and cerebral cortical function in Alzheimer's disease*]. Nippon Ronen Igakkai Zasshi, 2000. **37**(11): p. 921-7.
- 99. Hanyu, H., et al., *Magnetization transfer measurements of the hippocampus in the early diagnosis of Alzheimer's disease.* J Neurol Sci, 2001. **188**(1-2): p. 79-84.
- Kabani, N.J., J.G. Sled, and H. Chertkow, *Magnetization transfer ratio in mild cognitive impairment and dementia of Alzheimer's type.* Neuroimage, 2002. 15(3): p. 604-10.
- 101. Kabani, N.J., et al., *Regional magnetization transfer ratio changes in mild cognitive impairment.* Magn Reson Med, 2002. **47**(1): p. 143-8.
- 102. Ridha, B.H., et al., *Quantitative magnetization transfer imaging in Alzheimer disease*. Radiology, 2007. **244**(3): p. 832-7.
- 103. Back, T., et al., Combined MR measurements of magnetization transfer, tissue diffusion and proton spectroscopy. A feasibility study with neurological cases. Neurol Res, 2003. 25(3): p. 292-300.
- 104. van der Flier, W.M., et al., *Magnetization transfer imaging in normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease.* Ann Neurol, 2002. **52**(1): p. 62-7.
- 105. Hahnel, S., et al., [Current use and possible future applications of the magnetization transfer technique in neuroradiology]. Rofo, 2004. **176**(2): p. 175-82.

- 106. Schonknecht, P., J. Pantel, and J. Schroder, [Quantitative magnetic resonance tomography in diagnosis of Alzheimer dementia]. Z Gerontol Geriatr, 2001. 34(2): p. 101-7.
- 107. Pantel, J., et al., [Structural cerebral changes in subjects with mild cognitive impairment]. Nervenarzt, 2002. **73**(9): p. 845-50.
- 108. Kesslak, J.P., O. Nalcioglu, and C.W. Cotman, *Quantification of magnetic resonance scans for hippocampal and parahippocampal atrophy in Alzheimer's disease.* Neurology, 1991. **41**(1): p. 51-4.
- 109. Du, A.T., et al., *Magnetic resonance imaging of the entorhinal cortex and hippocampus in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2001. **71**(4): p. 441-7.
- 110. Evans, M.C., et al., Volume changes in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: cognitive associations. Eur Radiol, 2010. **20**(3): p. 674-82.
- 111. Ridha, B.H., et al., Volumetric MRI and cognitive measures in Alzheimer disease : comparison of markers of progression. J Neurol, 2008. **255**(4): p. 567-74.
- Barker, G.J., et al., A standardised method for measuring magnetisation transfer ratio on MR imagers from different manufacturers--the EuroMT sequence. MAGMA, 2005.
 18(2): p. 76-80.
- 113. Catalaa, I., et al., *Multiple sclerosis: magnetization transfer histogram analysis of segmented normal-appearing white matter.* Radiology, 2000. **216**(2): p. 351-5.

VIII. Danksagung

Als erstes möchte ich an dieser Stelle meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Mircea Ariel Schoenfeld danken, der mir die Möglichkeit geben und die Mittel zur Verfügung gestellt hat meine Promotion durchzuführen.

Ein ganz besonderer Dank gilt Dr. Joern Kaufmann, der immer da war und mich in die Künste des MRTs und seiner Physik eingeweiht hat.

Bedanken möchte ich mich bei Cindy Eckhard, meiner persönlichen SPM-Queen, für die zahlreiche Unterstützung im Kampf gegen die Voxel.

Danken möchte ich natürlich auch Dr. Stoppel, der für viele Fragen immer ein Ohr hatte.

Allen meinen Korrekturleserinnen ist dieser Absatz gewidmet. Ich weiß es war hart, nicht immer wirklich spannend und oft auch sehr konfus. Dank an meine Cousine Beatrix, Susan Großmann und meine "Wg-Prinzessinnen" – Aaltje Newrick und Sarah Rohrmoser.

Zu guter Letzt danke ich meiner Familie für den endlosen Rückhalt. Ohne den grenzenlosen Einsatz meiner Eltern wäre vieles nicht möglich gewesen. Sie waren immer für mich da und gaben zusammen mit meinem Bruder Beistand für das Medizin-Studium, meine Dissertationsarbeit und so manch andere Lebenslage.
IX. Curriculum vitae

Name, Vorname	Robert, Schlichthaar		
Geburtsdatum:	27.02.1985		
Geburtsort:	Jena, Deutschland		
Staatsbürgerschaft:	deutsch		
Familienstatus:	ledig		
Eltern:	Frau Dr. Heike Schlichthaar (Geburtsname: Bonsack)		
	Herr Dr. Rainer Schlichthaar		
Schulen:			
1991-1995	Maxim-Gorki-Schule, Magdeburg		
1995-2004	Otto von Guericke Gymnasium, Magdeburg Leistungskurse: Biologie und Mathematik Abschluss: Allgemeine Hochschulreife		
Universitäten:			
1.10.2004-16.11.2011	Otto-von-Guericke Universität Magdeburg		
	Medizin (Hauptstudium) Abschluss, 2. Staatsexamen am 16.11.2011 bestanden		
	Neurowissenschaften (Nebenstudium) Immatrikuliert seit dem 1.10.2007		
Praktisches Jahr:			
17.0806.012.2009	Chirurgie Spital Uster/ Schweiz		
07.12.2009-28.03.2010	Innere Medizin Klinikum Schönebeck		
29.0318.07.2010	Neurochirurgie Kantonsspital Aarau/Schweiz		
sonstige:			
01.07.08-01.06.2010	medizinischer Assistent SMO. Magdeburg, Zentrum für medizinische Studien		

Assistenzarztstelle:		
Seit August 2011	Kardiologie Pfeifferschen Stiftungen, Magdeburg	
Promotion:		
Seit April 2008	"Eine vergleichende Arbeit zu T1-gewichteten und Magnetisierungstransfer-MR-Aufnahmen als frühdiagnostische Verfahren zur Beurteilung von Demenzen vom Alzheimer-Typ."	
Fremdsprachen:	Englisch	
Interessen (Hobbys):	Schach, Squash, Rennrad, Sportbogen-Schießen	

Magdeburg, 18. Dezember 2011

Robert Schlichthaar

X. Eidesstattliche Erklärung gemäß der Promotionsordnung

Name: Robert Schlichthaar

Anschrift: Breiter Weg 229, 39104 Magdeburg

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

"Eine vergleichende Arbeit zu T1-gewichteten und Magnetisierungstransfer-MR-Aufnahmen als frühdiagnostische Verfahren zur Beurteilung von Demenzen vom Alzheimer-Typ. "

in der Abteilung Experimentelle Neurologie der Universitätsklinik Magdeburg

mit der Unterstützung durch Prof. Dr. med. Mircea Ariel Schoenfeld

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- und ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, 18. Dezember 2011

Robert Schlichthaar

XI. Anhang

1. Mini-Mental Status Test (MMST) - Fragebogen

1.1 Seite 1

Mini-Mental Status Test (MMST)		
Name	Datum Score	Sooro
A. Orientierung		30016
Zeit (z.B. Welchen Tag haben wir heute?)	1. Jahr 2. Jahreszeit 3. Datum	1 1 1
	4. Wochentag	1
Ort	 Monat Land/Staat 	1
(z.B. Wo sind wir?)	 7. Bundesland 8. Stadt/Ortschaft 	1
	9. Klinik/Praxis/Altersheim	1
	Summe (max. 10):	
B. Merkfähigkeit		
Der Untersucher nennt folgende drei Gegenstände und fordert den Patienten auf, die Begriffe zu wiederholen (1 Punkt für jede richtige Antwort). Der Untersucher wiederholt die Wörter solange, bis der Patient alle drei gelernt hat (höchstens 6 Wiederholungen).	1. >Auto< 2. >Blume< 3. >Kerze<	1 1 1
	Summe (max. 3):	
C Autmerksamkeit und Rechentähl Von 100 an sind jeweils 7 abzuziehen. Falls ein		1
Rechenfehler gemacht wird du die darauf folgenden Ergebnisse "verschoben" sind, so wird nur ein Fehler	. 2. >86<	1
gegeben.	3. >79<	1
	4. <i>>12</i> < 5. >65<	1
ODER Falls der Patient die Aufgabe nicht durchführen kann oder will, "Radio" rückwärts buchstabieren lassen:	1. O 2. I 3. D	1 1 1
	4. A	1
	5. R	1
D. Erinnerungsfähigkeit	Summe (max. 5).	
Der Untersucher frag nach den drei zuvor genannter Wörtern.	1. >Auto< 2. >Blume<	1 1
	3. >Kerze<	1
E Spracho	Summe (max. 3):	
Der Untersucher zeigt zwei Gegenstände und forder den Patienten auf, sie zu benennen.	1. Armbanduhr 2. Bleistift	1 1
Der Untersucher fordert den Patienten auf, nachzusprechen.	3. "Sie leiht ihm kein Geld mehr"	1
Der Untersucher lässt den Patienten folgendes Kommando befolgen.	 "Nehmen Sie dieses Blatt in die rechte Hand" 	1
-	5. "Falten Sie es in der Mitte"	1

1.2 Seite 2

 Der Untersucher bittet den Patienten,
 7. Die Anweisung auf der Rückseite zu befolgen

 Der Untersucher dreht das Blatt um und fordert den Patienten auf,
 8. einen vollständigen Satz zu schreiben (Rückseite).

 Der Untersucher lässt den Patienten die auf der Rückseite vorgegebene Figur malen (1 Punkt, wenn alle Seiten und Winkel stimmen und die sich überschneidenden Linien ein Viereck bilden).
 9. Nachzeichnen (Rückseite)

 Summe (max. 9):
 Gesamtsumme bitte oben eintragen

1.3 Seite 3

Augen zu !



Bibliografie

- 1. Ferri, C.P., et al., *Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study.* Lancet, 2005. **366**(9503): p. 2112-7.
- 2. Sackman, H., *Delphi Assessment: Expert Opinion, Forecasting and Group Process*, T.R.C. UNITED STATES RAND AIR FORCE RAND, Editor. 1974, UNITED STATES RAND AIR FORCE: Santa Monica.
- 3. Wimo, A., et al., *The magnitude of dementia occurrence in the world.* Alzheimer Dis Assoc Disord, 2003. **17**(2): p. 63-7.
- 4. Bickel, H., *Demenzen*, ed. G.T. Verlag. 2005, Stuttgart, New York: C.-W. Wallesh , H. Förstl.
- 5. Bickel, H., *Die Epidemiologie der Demenz*. 2010, Deutsche Alzheimer Gesellschaft. p. 3.
- 6. WHO, *Shaping the future*, in *The World Health Report*. 2003, The World Health Organisation: Geneva. p. 17.
- 7. Destatis, Hohe Kosten durch Demenz und Depressionen, Pressemitteilung Nr.280 vom 11.08.2010. 2010, Statistisches Bundesamt Deutschland: Wiesbaden.
- 8. Ginestroni, A., et al., *Early structural changes in individuals at risk of familial Alzheimer's disease: a volumetry and magnetization transfer MR imaging study.* J Neurol, 2009. **256**(6): p. 925-32.
- 9. Ridha, B.H., et al., *Magnetization transfer ratio in Alzheimer disease: comparison with volumetric measurements.* AJNR Am J Neuroradiol, 2007. **28**(5): p. 965-70.
- Bruno, S.D., et al., A study of bipolar disorder using magnetization transfer imaging and voxel-based morphometry. Brain, 2004. **127**(Pt 11): p. 2433-40.
 With elemetrization 5, 2004.
- 11. Wilhelmstötter, F. 2004.
- 12. Rooney, W.D., et al., *Magnetic field and tissue dependencies of human brain longitudinal 1H2O relaxation in vivo*. Magn Reson Med, 2007. **57**(2): p. 308-18.
- 13. Graham, S.J. and R.M. Henkelman, *Pulsed magnetization transfer imaging: evaluation of technique.* Radiology, 1999. **212**(3): p. 903-10.
- 14. Henkelman, R.M., G.J. Stanisz, and S.J. Graham, *Magnetization transfer in MRI: a review.* NMR Biomed, 2001. **14**(2): p. 57-64.
- 15. Grossman, R.I., et al., *Magnetization transfer: theory and clinical applications in neuroradiology.* Radiographics, 1994. **14**(2): p. 279-90.
- 16. van Buchem, M.A. and P.S. Tofts, *Magnetization transfer imaging*. Neuroimaging Clin N Am, 2000. **10**(4): p. 771-88 ,ix.
- 17. Rademacher, J., et al., *Measuring in vivo myelination of human white matter fiber tracts with magnetization transfer MR.* Neuroimage, 1999. **9**(4): p. 393-406.
- 18. van Waesberghe, J.H., et al., *Axonal loss in multiple sclerosis lesions: magnetic resonance imaging insights into substrates of disability.* Ann Neurol, 1999. **46**(5): p. 747-54.
- 19. Ge, Y., et al., Age-related total gray matter and white matter changes in normal adult brain. Part II: quantitative magnetization transfer ratio histogram analysis. AJNR Am J Neuroradiol, 2002. **23**(8): p. 1334-41.
- 20. Silver, N.C., et al., *Magnetisation transfer ratio of normal brain white matter: a normative database spanning four decades of life.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1997. **62**(3): p. 223-8.
- 21. Gass, A., et al., *Correlation of magnetization transfer ratio with clinical disability in multiple sclerosis.* Ann Neurol, 1994. **36**(1): p. 62-7.
- 22. Eckert, T., et al., *Differentiation of idiopathic Parkinson's disease, multiple system atrophy, progressive supranuclear palsy, and healthy controls using magnetization transfer imaging.* Neuroimage, 2004. **21**(1): p. 229-35.
- 23. McGowan, J.C., et al., *Magnetization transfer imaging in the detection of injury associated with mild head trauma.* AJNR Am J Neuroradiol, 2000. **21**(5): p. 875-80.

- 24. Lexa, F.J., R.I. Grossman, and A.C. Rosenquist, *Dyke Award paper. MR of wallerian degeneration in the feline visual system: characterization by magnetization transfer rate with histopathologic correlation.* AJNR Am J Neuroradiol, 1994. **15**(2): p. 201-12.
- 25. Kimura, H., et al., *Magnetization transfer imaging of diffuse axonal injury following experimental brain injury in the pig: characterization by magnetization transfer ratio with histopathologic correlation.* J Comput Assist Tomogr, 1996. **20**(4): p. 540-6.
- 26. Dousset, V., et al., *Lysolecithin-induced demyelination in primates: preliminary in vivo study with MR and magnetization transfer.* AJNR Am J Neuroradiol, 1995. **16**(2): p. 225-31.
- 27. Iannucci, G., et al., Correlations between clinical findings and magnetization transfer imaging metrics of tissue damage in individuals with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. Stroke, 2001. **32**(3): p. 643-8.
- 28. Ernst, T., et al., *Progressive multifocal leukoencephalopathy and human immunodeficiency virus-associated white matter lesions in AIDS: magnetization transfer MR imaging.* Radiology, 1999. **210**(2): p. 539-43.
- 29. Agosta, F., et al., *MR imaging assessment of brain and cervical cord damage in patients with neuroborreliosis.* AJNR Am J Neuroradiol, 2006. **27**(4): p. 892-4.
- 30. Trivedi, R., S. Saksena, and R.K. Gupta, *Magnetic resonance imaging in central nervous system tuberculosis.* Indian J Radiol Imaging, 2009. **19**(4): p. 256-65.
- 31. Siddique, D., et al., *Magnetization transfer ratio may be a surrogate of spongiform change in human prion diseases.* Brain, 2010. **133**(10): p. 3058-68.
- 32. Agarwal, A., et al., *Epilepsy with focal cerebral calcification: role of magnetization transfer MR imaging.* Neurol India, 2004. **52**(2): p. 197-9.
- 33. Rocca, M.A., et al., *A magnetization transfer imaging study of the brain in patients with migraine.* Neurology, 2000. **54**(2): p. 507-9.
- 34. Emmer, B.J., et al., *Detection of change in CNS involvement in neuropsychiatric SLE: a magnetization transfer study.* J Magn Reson Imaging, 2006. **24**(4): p. 812-6.
- 35. Jurgens, C.K., et al., *Magnetization transfer imaging in 'premanifest' Huntington's disease.* J Neurol, 2010. **257**(3): p. 426-32.
- 36. Alvarez-Uria Tejero, M.J., et al., [Diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: advances in magnetic resonance imaging]. Radiologia, 2011. **53**(2): p. 146-55.
- 37. Muller-Vahl, K.R., et al., *Prefrontal and anterior cingulate cortex abnormalities in Tourette Syndrome: evidence from voxel-based morphometry and magnetization transfer imaging.* BMC Neurosci, 2009. **10**: p. 47.
- 38. Ashburner, J. and K.J. Friston, *Voxel-based morphometry--the methods*. Neuroimage, 2000. **11**(6 Pt 1): p. 805-21.
- 39. al, A.e., SPM8 Manual. 2010: 12 Queen Square, London WC1N 3BG, UK July
- 40. Good, C.D., et al., A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. Neuroimage, 2001. **14**(1 Pt 1): p. 21-36.
- 41. Ashburner, J. and K.J. Friston, *Unified segmentation.* Neuroimage, 2005. **26**(3): p. 839-51.
- A C Evans, D.L.C., S R Millst, E D Brown*, R L Kelly*, T M Peters, Montreal Neurol. Inst., Que., 3D statistical neuroanatomical models from 305 MRI volumes. Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, 1993(31 Oct-6 Nov 1993): p. 1813 - 1817 vol.3
- 43. Jean Talairach, P.T., *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain.* 1988, Stuttgart
- 44. Mazziotta, J.C., et al., *Digital brain atlases.* Trends Neurosci, 1995. **18**(5): p. 210-1.

- 45. Mazziotta, J.C., et al., A probabilistic atlas of the human brain: theory and rationale for its development. The International Consortium for Brain Mapping (ICBM). Neuroimage, 1995. **2**(2): p. 89-101.
- 46. Gaser, C., *Segmentation*, Segmentation, Editor. 2011, Structural Brain Mapping Group, Departement of Psychiatry, University of Jena: Jena.
- 47. Sled, J.G., A.P. Zijdenbos, and A.C. Evans, A nonparametric method for automatic correction of intensity nonuniformity in MRI data. IEEE Trans Med Imaging, 1998.
 17(1): p. 87-97.
- 48. Rosenfeld, A. and A.C. Kak, *Digital Picture Processing 2.* Academic Press, Orlando, FL, 1982: p. p. 42.
- 49. Jones, D.K., et al., *The effect of filter size on VBM analyses of DT-MRI data.* Neuroimage, 2005. **26**(2): p. 546-54.
- 50. Saß H., H.-U.W., M. Zaudig, I. Houben, *Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen. (DSM-IV-TR)*, ed. Hogrefe. 2003, Göttingen.
- 51. Dal-Bianco, P., *Klinische Neurologie II*, ed. facultas.wuv. Vol. 2. 2007, Wien: K. Zeiler, E. Auff. 203-220.
- 52. Petersen, R.C., et al., *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI): clinical characterization.* Neurology, 2010. **74**(3): p. 201-9.
- 53. Hardy, J.A. and G.A. Higgins, *Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis.* Science, 1992. **256**(5054): p. 184-5.
- 54. Annaert, W. and B. De Strooper, *A cell biological perspective on Alzheimer's disease.* Annu Rev Cell Dev Biol, 2002. **18**: p. 25-51.
- 55. Hussain, I., et al., *Identification of a novel aspartic protease (Asp 2) as betasecretase.* Mol Cell Neurosci, 1999. **14**(6): p. 419-27.
- Mundy, D.I., Identification of the multicatalytic enzyme as a possible gamma-secretase for the amyloid precursor protein. Biochem Biophys Res Commun, 1994.
 204(1): p. 333-41.
- 57. Armstrong, R.A., D. Myers, and C.U. Smith, *The spatial patterns of plaques and tangles in Alzheimer's disease do not support the 'cascade hypothesis'.* Dementia, 1993. **4**(1): p. 16-20.
- 58. Duyckaerts, C., *Looking for the link between plaques and tangles.* Neurobiol Aging, 2004. **25**(6): p. 735-9; discussion 743-6.
- 59. Armstrong, R.A., N.J. Cairns, and P.L. Lantos, *Are pathological lesions in neurodegenerative disorders the cause or the effect of the degeneration?* Neuropathology, 2002. **22**(3): p. 133-46.
- 60. Armstrong, R.A., *The pathogenesis of Alzheimer's disease: a reevaluation of the "amyloid cascade hypothesis".* Int J Alzheimers Dis, 2011. **2011**: p. 630865.
- 61. Carroll, B.J., *Ageing, stress and the brain.* Novartis Found Symp, 2002. **242**: p. 26-36; discussion 36-45.
- 62. Chartier-Harlin, M.C., et al., *Early-onset Alzheimer's disease caused by mutations at codon 717 of the beta-amyloid precursor protein gene.* Nature, 1991. **353**(6347): p. 844-6.
- 63. Goate, A., et al., Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. Nature, 1991. **349**(6311): p. 704-6.
- 64. Levy-Lahad, E., et al., *Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus.* Science, 1995. **269**(5226): p. 973-7.
- 65. Sherrington, R., et al., *Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease.* Nature, 1995. **375**(6534): p. 754-60.
- 66. Maier, W., Deuschl, G., *S3-Leitlinien "Demenz".* Leitlinie der Deutsche Gesellschaft für Neurologie(DGN) und Deutsche Gesellschaft für Psychatrie. Psychotherapie und Nervenheilkunde(DGPPN, 2009.

- 67. McKhann, G., et al., *Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease.* Neurology, 1984. **34**(7): p. 939-44.
- 68. Mayeux, R., et al., Utility of the apolipoprotein E genotype in the diagnosis of Alzheimer's disease. Alzheimer's Disease Centers Consortium on Apolipoprotein E and Alzheimer's Disease. N Engl J Med, 1998. **338**(8): p. 506-11.
- 69. Consensus report of the Working Group on: "Molecular and Biochemical Markers of Alzheimer's Disease". The Ronald and Nancy Reagan Research Institute of the Alzheimer's Association and the National Institute on Aging Working Group. Neurobiol Aging, 1998. **19**(2): p. 109-16.
- 70. Frankfort, S.V., et al., *Amyloid beta protein and tau in cerebrospinal fluid and plasma as biomarkers for dementia: a review of recent literature.* Curr Clin Pharmacol, 2008. **3**(2): p. 123-31.
- 71. Gifford, D.R., R.G. Holloway, and B.G. Vickrey, *Systematic review of clinical prediction rules for neuroimaging in the evaluation of dementia.* Arch Intern Med, 2000. **160**(18): p. 2855-62.
- 72. Folstein, M.F., S.E. Folstein, and P.R. McHugh, "*Mini-mental state*". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res, 1975. **12**(3): p. 189-98.
- 73. Crum, R.M., et al., *Population-based norms for the Mini-Mental State Examination by age and educational level.* JAMA, 1993. **269**(18): p. 2386-91.
- 74. Langston, R.F., et al., *The role of hippocampal subregions in memory for stimulus associations.* Behav Brain Res, 2010. **215**(2): p. 275-91.
- 75. Cutsuridis, V. and T. Wennekers, *Hippocampus, microcircuits and associative memory.* Neural Netw, 2009. **22**(8): p. 1120-8.
- 76. Cipolotti, L. and C.M. Bird, *Amnesia and the hippocampus.* Curr Opin Neurol, 2006. **19**(6): p. 593-8.
- 77. Squire, L.R., C.E. Stark, and R.E. Clark, *The medial temporal lobe.* Annu Rev Neurosci, 2004. **27**: p. 279-306.
- 78. Bozzali, M., et al., *Regional grey matter loss and brain disconnection across Alzheimer disease evolution.* Curr Med Chem, 2011. **18**(16): p. 2452-8.
- 79. Agosta, F., et al., *White matter damage in Alzheimer disease and its relationship to gray matter atrophy.* Radiology, 2011. **258**(3): p. 853-63.
- 80. Scheltens, P., et al., White matter lesions on magnetic resonance imaging in clinically diagnosed Alzheimer's disease. Evidence for heterogeneity. Brain, 1992.
 115 (Pt 3): p. 735-48.
- 81. Sandson, T.A., et al., *Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in Alzheimer's disease.* Dement Geriatr Cogn Disord, 1999. **10**(2): p. 166-71.
- 82. van der Flier, W.M., et al., *Interaction of medial temporal lobe atrophy and white matter hyperintensities in AD.* Neurology, 2004. **62**(10): p. 1862-4.
- 83. de Leeuw, F.E., F. Barkhof, and P. Scheltens, *White matter lesions and hippocampal atrophy in Alzheimer's disease*. Neurology, 2004. **62**(2): p. 310-2.
- 84. Fellgiebel, A., et al., *Ultrastructural hippocampal and white matter alterations in mild cognitive impairment: a diffusion tensor imaging study.* Dement Geriatr Cogn Disord, 2004. **18**(1): p. 101-8.
- 85. Villain, N., et al., [Neuroimaging in Alzheimer's disease: a synthesis and a contribution to the understanding of physiopathological mechanisms]. Biol Aujourdhui, 2010. **204**(2): p. 145-58.
- 86. Fornari, E., et al., *Demyelination of superficial white matter in early Alzheimer's disease: a magnetization transfer imaging study.* Neurobiol Aging, 2010.

- 87. Nickl-Jockschat, T., et al., *Neuroanatomic changes and their association with cognitive decline in mild cognitive impairment: a meta-analysis.* Brain Struct Funct, 2011.
- 88. Foundas, A.L., et al., *Atrophy of the hippocampus, parietal cortex, and insula in Alzheimer's disease: a volumetric magnetic resonance imaging study.* Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol, 1997. **10**(2): p. 81-9.
- 89. Chen, S., et al., *Insular cortex involvement in declarative memory deficits in patients with post-traumatic stress disorder.* BMC Psychiatry, 2009. **9**: p. 39.
- 90. Kiefer, C., et al., *Multi-parametric classification of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: the impact of quantitative magnetization transfer MR imaging.* Neuroimage, 2009. **48**(4): p. 657-67.
- 91. Hentschel, F., et al., [Does magnetization transfer ratio (MTR) contribute to the diagnosis and differential diagnosis of the dementias?]. Rofo, 2004. **176**(12): p. 1743-9.
- 92. van Es, A.C., et al., *Magnetization transfer imaging of gray and white matter in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease.* Neurobiol Aging, 2006. **27**(12): p. 1757-62.
- 93. van Es, A.C., et al., *Lobar distribution of changes in gray matter and white matter in memory clinic patients: detected using magnetization transfer imaging.* AJNR Am J Neuroradiol, 2007. **28**(10): p. 1938-42.
- 94. Bozzali, M., et al., *Quantification of tissue damage in AD using diffusion tensor and magnetization transfer MRI.* Neurology, 2001. **57**(6): p. 1135-7.
- 95. Imon, Y., et al., [Atrophy and magnetization transfer ratio of the corpus callosum in patients with Alzheimer's disease]. Rinsho Shinkeigaku, 1998. **38**(12): p. 1014-8.
- 96. Hanyu, H., et al., *Diffusion-weighted and magnetization transfer imaging of the corpus callosum in Alzheimer's disease.* J Neurol Sci, 1999. **167**(1): p. 37-44.
- 97. Hanyu, H., et al., *Magnetization transfer measurements of the hippocampus in patients with Alzheimer's disease, vascular dementia, and other types of dementia.* AJNR Am J Neuroradiol, 2000. **21**(7): p. 1235-42.
- 98. Hanyu, H., et al., *[Relation between hippocampal damage and cerebral cortical function in Alzheimer's disease].* Nippon Ronen Igakkai Zasshi, 2000. **37**(11): p. 921-7.
- 99. Hanyu, H., et al., *Magnetization transfer measurements of the hippocampus in the early diagnosis of Alzheimer's disease.* J Neurol Sci, 2001. **188**(1-2): p. 79-84.
- Kabani, N.J., J.G. Sled, and H. Chertkow, *Magnetization transfer ratio in mild cognitive impairment and dementia of Alzheimer's type.* Neuroimage, 2002. **15**(3): p. 604-10.
- 101. Kabani, N.J., et al., *Regional magnetization transfer ratio changes in mild cognitive impairment.* Magn Reson Med, 2002. **47**(1): p. 143-8.
- 102. Ridha, B.H., et al., *Quantitative magnetization transfer imaging in Alzheimer disease*. Radiology, 2007. **244**(3): p. 832-7.
- 103. Back, T., et al., *Combined MR measurements of magnetization transfer, tissue diffusion and proton spectroscopy. A feasibility study with neurological cases.* Neurol Res, 2003. **25**(3): p. 292-300.
- 104. van der Flier, W.M., et al., *Magnetization transfer imaging in normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease.* Ann Neurol, 2002. **52**(1): p. 62-7.
- 105. Hahnel, S., et al., [Current use and possible future applications of the magnetization transfer technique in neuroradiology]. Rofo, 2004. **176**(2): p. 175-82.
- 106. Schonknecht, P., J. Pantel, and J. Schroder, [Quantitative magnetic resonance tomography in diagnosis of Alzheimer dementia]. Z Gerontol Geriatr, 2001. **34**(2): p. 101-7.

- 107. Pantel, J., et al., [Structural cerebral changes in subjects with mild cognitive impairment]. Nervenarzt, 2002. **73**(9): p. 845-50.
- 108. Kesslak, J.P., O. Nalcioglu, and C.W. Cotman, *Quantification of magnetic resonance scans for hippocampal and parahippocampal atrophy in Alzheimer's disease*. Neurology, 1991. **41**(1): p. 51-4.
- 109. Du, A.T., et al., *Magnetic resonance imaging of the entorhinal cortex and hippocampus in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2001. **71**(4): p. 441-7.
- 110. Evans, M.C., et al., Volume changes in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: cognitive associations. Eur Radiol, 2010. **20**(3): p. 674-82.
- 111. Ridha, B.H., et al., Volumetric MRI and cognitive measures in Alzheimer disease : comparison of markers of progression. J Neurol, 2008. **255**(4): p. 567-74.
- 112. Barker, G.J., et al., A standardised method for measuring magnetisation transfer ratio on MR imagers from different manufacturers--the EuroMT sequence. MAGMA, 2005. **18**(2): p. 76-80.
- 113. Catalaa, I., et al., *Multiple sclerosis: magnetization transfer histogram analysis of segmented normal-appearing white matter.* Radiology, 2000. **216**(2): p. 351-5.