



**Unterschiede in Frontaler Kortex Oxygenierung in zweierlei Risikogruppen der
Alzheimer Demenz**

**Differences in Frontal Lobe Oxygenation in Two Risk Groups for Alzheimer's
Disease**

Dissertation zur Erlangung des naturwissenschaftlichen Doktorgrades

der Graduate School of Life Sciences,

Julius-Maximilians-Universität Würzburg,

Klasse Neurowissenschaften

Laura Dorothea Pomper geb. Müller

aus

Königstein im Taunus

Würzburg **2017**

Eingereicht am: 25.10.2017

Bürostempel

Mitglieder des Promotionskomitees:

Vorsitzender: Professor Dr. Michael Sendtner

1. Betreuer: Professor Dr. Martin J. Herrmann

2. Betreuer: Professor Dr. Jürgen Deckert

3. Betreuer: Professor Dr. Andreas J. Fallgatter

Tag des Promotionskolloquiums: 18.01.2018

Doktorurkunden ausgehändigt am:

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis.....	V
Abbildungsverzeichnis.....	VI
Zusammenfassung.....	1
1 Einleitung.....	5
1.1 Alzheimer Demenz: Das Wichtigste in Kürze.....	6
1.1.1 Ätiologie	6
1.1.2 Symptomatik und Verlauf	9
1.1.3 Risikofaktoren	11
1.1.4 Aktuelle klinische Diagnoserichtlinien.....	14
1.1.5 Behandlung	17
1.2 Das Potential der Frühdiagnose	20
1.2.1 Die präklinische Phase als Chance.....	21
1.2.2 Funktionale Unterschiede von gesundem und pathologischem Altern	24
1.2.3 Die funktionelle Nahinfrarot Spektroskopie	28
1.3 Rational und Struktur der Dissertation.....	31
2 Vorstudie	34
2.1 Einleitung.....	34
2.2 Ziel und Hypothesen.....	37
2.3 Methoden	38
2.3.1 Stichprobenbeschreibung	38
2.3.2 Implementierung des Trailmaking Tests	40
2.3.3 Untersuchungsablauf	42
2.3.4 Funktionelle Nahinfrarot Spektroskopie.....	42
2.3.5 Datenanalyse.....	43
2.4 Ergebnisse.....	46
2.4.1 Verhaltensdaten.....	46
2.4.2 FNIRS Daten.....	47
2.5 Diskussion.....	51
3 Hauptstudie Teil I: Genetik	57
3.1 Einleitung.....	57
3.2 Ziel und Hypothesen.....	60
3.3 Methoden	61
3.3.1 Ablauf und Methoden der Vogelstudie.....	61
3.3.2 Stichprobenbeschreibung	65
3.3.3 Implementierung TMT und Untersuchungsablauf	69
3.3.4 FNIRS	70
3.3.5 APOE Genotypisierung	70

3.3.6	Datenanalyse.....	70
3.4	Ergebnisse.....	72
3.4.1	Verhaltensdaten (Hypothese 1)	72
3.4.2	FNIRS Daten (Hypothese 2 und 3)	74
3.5	Diskussion.....	81
4	<i>Hauptstudie Teil II: Kognitiver Status</i>	87
4.1	Einleitung.....	87
4.2	Ziel und Hypothesen.....	90
4.3	Ergänzende Methoden	91
4.3.1	Stichprobenbeschreibung	91
4.3.2	Datenanalyse.....	94
4.4	Ergebnisse.....	94
4.4.1	Verhaltensdaten (Hypothese 1)	94
4.4.2	FNIRS Daten (Hypothese 2 und 3)	96
4.5	Diskussion.....	101
5	<i>Diskussion</i>	105
5.1	Vergleich Vorstudie mit Hauptstudie Teil I: Genetik.....	105
5.2	Vergleich Vorstudie mit Hauptstudie Teil II: Kognitiver Status.....	108
5.3	Vergleich Hauptstudie Teil I: Genetik und Teil II: Kognitiver Status.....	109
5.4	Kritikpunkte	111
5.4.1	TMT Implementierung	111
5.4.2	Stichprobencharakteristik	112
5.4.3	FNIRS Methodik.....	114
5.5	Fazit, Anwendbarkeit und Ausblick	115
6	<i>Anhang</i>	120
6.1	Vorstudie - Ergebnisse	120
6.2	Hauptstudie Teil I: Genetik	125
6.2.1	Methoden MCI Bestimmung	125
6.2.2	Ergebnisse	126
6.3	Hauptstudie Teil II: Kognitiver Status	133
6.3.1	Methoden.....	133
6.3.2	Ergebnisse	133
6.4	Genehmigung.....	138
7	<i>Literaturverzeichnis</i>	139
	<i>Eidesstattliche Erklärung</i>.....	155
	<i>Curriculum Vitae</i>	156
	<i>Danksagung</i>	158

Abkürzungsverzeichnis

AChE	Acetylcholinesterase
AD	Alzheimer Demenz
ANOVA	Analysis of Variances (\triangleq Varianzanalyse)
APP	Amyloid Precursor Protein
APOE	Apolipoprotein E Gen
ASI-3	Anxiety Sensitivity Index 3
B-ADL	Bayer Activities of Daily Living Fragebogen
BA	Brodmann Areal
BDI-II	Becks-Depression-Inventar 2
BMI	Body-Mass-Index
BOLD	Blood-oxygenation level dependent
CBSI	Korrelationsbasierte Signalverbesserungsmethode
CERAD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer`s Disease
CFT	Rey-Osterrieth Complex Figure Test
CRUNCH	Compensation-Related Utilization of Neural Circuits Hypothesis
CSF	Cerebrospinal Fluid (=Zerebrospinalflüssigkeit)
DIA-X	Diagnostisches Expertensystem für psychische Störungen
DLPFC	Dorsolateraler Präfrontal Kortex
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV
EEG	Elektroenzephalographie
EHI	Edinburgh Handedness Inventory
FDR	False Discovery Rate
FMRT	Funktionale Magnetresonanz Tomografie
FNIRS	Funktionale Nahinfrarot Spektroskopie
GDS	Geriatric Depression Scale
HAROLD	Hemispheric Asymmetry Reduction in Old Age
HHb	Deoxygeniertes (sauerstoffarmes) Hämoglobin
HS	Hauptstudie
Hz	Hertz
ICD-10	Internationale Klassifikation psychischer Störungen

LPFC	Lateraler Präfrontal Kortex
LPS-3	Leistungsprüfungssystems Subtest 3
MCI	Mild Cognitive Impairment (\triangleq Leichte Kognitive Beeinträchtigung)
M.I.N.I.	Mini International Neuropsychiatric Interview
MMST	Mini Mental Status Test
MPFC	Medialer Präfrontal Kortex
MWT-B	Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest B
NMDA	N-methyl-D-aspartate
NIRS	Nahinfrarot Spektroskopie
O₂Hb	Oxygeniertes (sauerstoffreiches) Hämoglobin
OFC	Orbitofrontaler Kortex
PANAS	Positive and Negative Affective Scale
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFC	Präfrontal Kortex
rCBF	Regional cerebral blood flow (\triangleq Regionaler zerebraler Blutfluss)
ROI	Region(s) of Interest
RWT	Ravensburger Wortflüssigkeitstest
SPECT	Single-Photon-Emissions-Computertomographie
STAC	Scaffolding Theory of Aging and Cognition
TAP	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung
TMT	Trail Making Test
VLMT	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest
VP	Versuchsperson(en)
VPFC	Ventraler Präfrontal Kortex
VS	Vorstudie
WMS-R	Wechsler Memory Scale-revised

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stichprobencharakteristika (VS)	40
Tabelle 2: Gruppenvergleich der Einzelkanäle (VS)	49
Tabelle 3: Lateralisierung pro Gruppe (VS)	51
Tabelle 4: ROI-Gruppenvergleich TMT-B (VS)	51
Tabelle 5: Stichprobencharakteristika (HS1)	69
Tabelle 6: Gruppenvergleiche der Einzelkanäle (HS1)	78
Tabelle 7: Bedingungseffekt innerhalb der Gruppen (HS1)	80
Tabelle 8: ROI-Gruppenvergleiche pro Bedingung (HS1)	81
Tabelle 9: Stichprobencharakteristika (HS2)	93
Tabelle 10: Gruppenvergleich der Einzelkanäle pro Bedingung (HS2)	98
Tabelle 11: Mittelwerte der Verhaltensdaten (Anhang-VS)	120
Tabelle 12: Ergebnisse der Einzelkanal <i>t</i> -Tests der jungen Gruppe (Anhang-VS)	121
Tabelle 13: Ergebnisse der Einzelkanal <i>t</i> -Tests der älteren Gruppe (Anhang-VS)	122
Tabelle 14: ANOVA für den Gruppenvergleich der Einzelkanäle (Anhang-VS)	123
Tabelle 15: Mittelwerte der relevanten Einzelkanäle pro Gruppe (Anhang-VS)	124
Tabelle 16: ANOVA der ROI-Gruppenunterschiede des TMT-B (Anhang-VS)	124
Tabelle 17: Kriterien der MCI Bestimmung (Anhang)	125
Tabelle 18: Mittelwerte der Verhaltensdaten (Anhang-HS1)	126
Tabelle 19: Ergebnisse der Einzelkanal <i>t</i> -Tests für den TMT-A vs. Kontrolle (Anhang-HS1) ...	127
Tabelle 20: Ergebnisse der Einzelkanal <i>t</i> -Tests für den TMT-B vs. Kontrolle (Anhang-HS1)....	128
Tabelle 21: Ergebnisse der Einzelkanal <i>t</i> -Tests für den TMT-B vs. TMT-A (Anhang-HS1).....	129
Tabelle 22: Effektstärken für die <i>t</i> -Werte der Einzelkanalvergleiche (Anhang-HS1)	130
Tabelle 23: ANOVA für die Gruppenvergleiche der Einzelkanäle (Anhang-HS1)	131
Tabelle 24: Mittelwerte der relevanten Einzelkanäle pro Gruppe (Anhang-HS1)	132
Tabelle 25: ANOVA der ROI-Gruppenunterschiede des TMT-B (Anhang-HS1)	132
Tabelle 26: Kennwerte Neuropsychologie (Anhang)	133
Tabelle 27: Ergebnisse der Einzelkanal <i>t</i> -Tests der gesunden Gruppe (Anhang-HS2)	134
Tabelle 28: Ergebnisse der Einzelkanal <i>t</i> -Tests der MCI-Gruppe (Anhang-HS2)	135
Tabelle 29: ANOVA für den Gruppenvergleich der Einzelkanäle (Anhang-HS2)	136
Tabelle 30: ANOVA für den ROI-Gruppenvergleich (Anhang-HS2)	137

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Implementierung des TMT für fNIRS.....	41
Abbildung 2: Anordnung der frontalen Kanäle und ROIs.....	46
Abbildung 3: Verhaltensdaten II (VS).....	47
Abbildung 4: Verhaltensdaten I (VS).....	47
Abbildung 5: Einzelkanalvergleiche pro Gruppe (VS).....	48
Abbildung 6: Gruppenvergleich der Einzelkanäle (VS).....	49
Abbildung 7: ROI-Gruppenvergleich (VS).....	50
Abbildung 8: Auswahlverfahren der Stichprobe (HS1).	68
Abbildung 9: Verhaltensdaten I (HS1).....	73
Abbildung 10: Verhaltensdaten II (HS1).....	73
Abbildung 11: Einzelkanalvergleich pro Gruppe und Bedingung (HS1).....	76
Abbildung 12: Gruppenvergleiche der Einzelkanäle (HS1)	77
Abbildung 13: ROI-Gruppenvergleiche (HS1).....	79
Abbildung 14: <i>APOE</i> -Effekt für den Kontrast TMT-B vs. TMT-A (HS1).	80
Abbildung 15: <i>APOE</i> -Effekt für den Kontrast TMT-A vs. Kontrollaufgabe im mPFC (HS1)	80
Abbildung 16: Auswahlverfahren der Stichprobe pro Gruppe (HS2).....	92
Abbildung 17: Verhaltensdaten I (HS2).....	95
Abbildung 18: Verhaltensdaten II (HS2).....	95
Abbildung 19: Einzelkanalvergleiche pro Gruppe und Bedingung (HS2).....	97
Abbildung 20: Gruppenvergleich der Einzelkanäle I (HS2)	98
Abbildung 21: Gruppenvergleich der Einzelkanäle II (HS2)	99
Abbildung 22: Gemittelte Effektstärken pro ROI, Bedingung, Gruppe (HS2).	100
Abbildung 23: Zusammenfassung der wichtigsten fNIRS Ergebnisse der drei Studien	116

Zusammenfassung

Die verbesserte medizinische Versorgung führt zu einer zunehmenden Lebenserwartung unserer Gesellschaft. Damit steigt auch die sozioökonomische Relevanz neurodegenerativer Erkrankungen kontinuierlich. Für die Alzheimer Demenz (AD), die dabei die häufigste Ursache darstellt, stehen bisher keine krankheitsmodifizierenden Behandlungsoptionen zur Verfügung. Die lange präklinische Phase der Erkrankung birgt jedoch großes Potential für die Entwicklung neuer Behandlungsoptionen. Das Untersuchen von Risikogruppen ist für die Identifikation von Prädiktoren einer späteren AD Manifestation von besonderem Interesse. In diesem Zusammenhang werden insbesondere das Vorliegen genetischer Risikokonstellationen, wie dem Apolipoprotein E (*APOE*) ϵ 4-Allel, sowie kognitiver Risikofaktoren, wie der „leichten kognitiven Beeinträchtigung“ (MCI), diskutiert. Die Identifikation präklinischer Aktivierungsunterschiede in relevanten Gehirnregionen von Risikogruppen kann als Basis für die Entwicklung neurofunktioneller Früherkennungs-Marker dienen. Der präfrontale Kortex (PFC), welcher mit der Steuerung von Exekutivfunktionen assoziiert wird, hat sich in diesem Zusammenhang in bisherigen Studien als eine relevante Schlüsselregion manifestiert. Aufgrund der aufwendigen und kostenintensiven bildgebenden Untersuchungsmethoden, sind die genauen Prozesse jedoch noch unklar.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, Unterschiede in der PFC Oxygenierung in zweierlei Risikogruppen der AD mit einer kostengünstigeren Bildgebungsmethode, der funktionellen Nahinfrarot Spektroskopie (fNIRS), zu untersuchen. Dafür wurde in einem ersten Schritt, der Trailmaking Test (TMT), ein weitverbreiteter neuropsychologischer Test zur Erfassung exekutiver Funktionen, für fNIRS implementiert. Als Grundlage für die Untersuchung frühpathologischer Prozesse, wurden zunächst gesunde Alterungsprozesse betrachtet. Der Vergleich von jungen und älteren Probanden ($n = 20$ pro Gruppe) wies neben der Eignung der Testimplementierung für fNIRS auf eine spezifische bilaterale PFC Oxygenierung hin, welche bei jungen Probanden rechtshemisphärisch lateralisiert war. Ältere Probanden hingegen zeigten bei vergleichbaren Verhaltensdaten insgesamt mehr signifikante Kanäle sowie eine Abnahme der Lateralisierung. Dies kann als zusätzlicher Bedarf an Ressourcen in gesunden Alterungsprozessen interpretiert werden.

Im Rahmen der Hauptstudie wurden anschließend insgesamt 604 ältere Probanden im Alter von 70 bis 76 Jahren untersucht. Zunächst wurde die genetische Risikogruppe der ϵ 4-Allel-

Träger (n = 78) mit den neutralen $\epsilon 3$ -Allel-Trägern (n = 216) und den Trägern des als protektiv geltenden $\epsilon 2$ -Allels (n = 50) verglichen. Hierbei zeigte sich eine geringere Oxygenierung der Risikogruppe bei geringer Aufgabenschwierigkeit, während sich ein erhöhter Oxygenierungsanstieg im medialen PFC mit steigender Aufgabenschwierigkeit zeigte. Dies deutet auf einen erhöhten Bedarf an neuronalen Kontrollmechanismen der Risikogruppe zur Bewältigung der steigenden Aufgabenschwierigkeit hin. Die protektive Gruppe zeigte hingegen eine erhöhte Oxygenierung im ventralen PFC mit steigender Aufgabenschwierigkeit, was möglicherweise auf einen präventiven Effekt hindeuten könnte.

Weiterführend wurden MCI-Patienten mit gesunden Probanden (n = 57 pro Gruppe) hinsichtlich des kognitiven Risikofaktors verglichen. Hierbei zeigte sich ein punktuell reduzierter Oxygenierungsanstieg der MCI Patienten mit steigender Aufgabenschwierigkeit vor allem im ventralen PFC bei ebenfalls stabiler Verhaltensleistung. Die gefundene Reduktion könnte ein Zeichen für eine aufgebrauchte kognitive Reserve sein, welche Einbußen auf Verhaltensebene voranzugehen scheint.

Diese charakteristischen Unterschiede in den frontalen Oxygenierungsmustern von Risikogruppen (*APOE*, MCI) könnten als Biomarker zur Früherkennung von AD noch vor dem Auftreten kognitiver Einbußen dienen. Die fNIRS-Untersuchung während der Durchführung des TMT hat sich in diesem Zusammenhang als potentiell Instrument zur Frühdiagnose der präklinischen Phase der AD als geeignet erwiesen. Die Ergebnisse werden unter Einbezug des wissenschaftlichen Kontexts interpretiert und Implikationen für weitere notwendige Studien sowie die klinische Anwendbarkeit diskutiert.

Abstract

Due to the improved medical care, the life expectancy of the society steadily rises. Consequently, the socioeconomic relevance of neurodegenerative disorders increases. In order to treat the Alzheimer's Disease (AD), as the most frequent cause, disease-modulating treatment options are desperately awaited. The extensive preclinical phase of the disease has the potential for gaining new insights for the development of effective treatment strategies. The investigation of risk groups for AD is of great importance for the identification of preclinical prediction markers for the manifestation of a subsequent AD. Especially the presence of genetic risk factors like the Apolipoprotein E (*APOE*) ϵ 4-allele and cognitive risk factors such as the "mild cognitive impairment" (MCI) are being discussed in this context. Differences in brain activation patterns of risk groups based on functional brain imaging methods have been shown to be beneficial as potential biomarkers for early AD detection. As such, the prefrontal cortex (PFC) which is important for executive control mechanisms has been identified as a key structure of interest. However, many of the involved processes are still not sufficiently understood since most imaging methods are time-consuming and rather expensive.

The aim of the present dissertation was to identify differences in PFC oxygenation in two different risk groups for AD by applying a cost-effective and easy-conductible imaging method, the functional Nearinfrared Spectroscopy (fNIRS). In a first step, the Trailmaking Test (TMT), which is a commonly used neuropsychological test for the investigation of executive functioning, was implemented for fNIRS. The neural substrates were investigated as a basis for the subsequent examination of pre-pathological processes. Besides the usability of the suggested TMT implementation for fNIRS, the comparison of young and elderly subjects ($n = 20$ per group) showed a specific bilateral PFC oxygenation pattern which was right lateralized for the young group. Elderly adults on the other hand showed a decreased lateralization and more significant channels, pointing towards a need for additional resources in healthy aging. Subsequently the main study examined 604 elderly subjects aged between 70 and 76 years divided in two risk groups (*APOE*, MCI). In the first step, the genetic risk group of the ϵ 4-allele carriers ($n = 78$) was compared with the neutral ϵ 3-allele carriers ($n = 216$) and the carriers of the possibly protective ϵ 2-allele ($n = 50$). Thereby a reduced oxygenation of the risk group at low task difficulty has been shown, while a raised level of oxygenation increase in the medial

PFC was found with growing task difficulty. This points towards a higher demand for neuronal control mechanisms in the genetic risk group in order to keep the performance level stable while task difficulty is increased. The protective group however showed a higher oxygenation in the ventral PFC with increasing task difficulty, which could indicate a higher cognitive reserve.

In the second step, the MCI patients were compared with matched healthy control subjects (n = 57 per group). The result showed a reduced increase of oxygenation with increasing task difficulty limited to specific channels mostly within the central PFC while the performance was stable. This reduction could be a sign for the limit of the cognitive reserve, which becomes apparent before the decline of the cognitive performance.

The characteristic differences of frontal oxygenation patterns in risk groups (*APOE*, MCI) could possibly serve as biomarkers for the early AD detection even before task performance declines. The investigation of neural oxygenation with fNIRS during the completion of the TMT has been shown to be suitable as a potential early diagnosis method in the preclinical phase of AD. The results are embedded in the scientific context and implications for future research as well as the clinical applicability are being discussed.

1 Einleitung

Alois Alzheimer, ein deutscher Psychiater und Neuropathologe, dokumentierte zu Beginn des letzten Jahrhunderts die erste Begegnung mit seiner Patientin Auguste Deter in der „Anstalt für Irre und Epileptische“ in Frankfurt am Main. Die Patientin war verwirrt, konnte im Alter von 51 Jahren weder den Namen ihres Mannes, mit dem sie bereits 28 Jahre verheiratet war, angeben, noch war sie zeitlich oder räumlich orientiert (Einecke, 2015; Fossgreen, 2010). Heute liegt ein Auszug dieses Protokolls des Erstgesprächs aus dem Jahre 1901 als Teil der Patientenakte von Auguste Deter im Institut für Stadtgeschichte in Frankfurt am Main. Denn was vor über 100 Jahren, als „einfache Seelenstörung“ (Einecke, 2015) und „präseniles Irresein“ bezeichnet wurde und als mysteriöser Einzelfall galt (Fossgreen, 2010), ist heute im Jahre 2017 bekannt als Alzheimer Demenz (AD) und die häufigste Ursache der Demenzen (Förstl, Kurz, & Hartmann, 2011; Organization, 2017). Die Internationale Klassifikation psychischer Störungen (ICD-10) definiert Demenz als fortschreitende Erkrankung, welche neben dem Gedächtnis auch eine Vielzahl anderer kognitiver Funktionen beeinträchtigt und oftmals von Persönlichkeitsveränderungen begleitet wird (Dilling & Freyberger, 2016).

In Deutschland leiden rund 1,2 Millionen Menschen an einer Demenz mit jährlich ungefähr 244.000 Neuerkrankungen (Deuschl & Maier, 2016), weltweit wird die Zahl auf 47 Millionen Betroffene und einer jährlichen Inzidenz von 9.9 Millionen geschätzt (Organization, 2017; Sandbrink, 2001). Die Anforderungen an die Gesellschaft sind hoch, in Deutschland werden ca. 5.633 Milliarden Euro von der gesetzlichen Krankenversicherung für die Behandlung von Demenzen ausgegeben (Deuschl & Maier, 2016). Weltweit werden die Kosten auf 818 Milliarden Euro geschätzt (Organization, 2017). Aufgrund der alternden Gesellschaft ist die Prävalenz stark steigend, während es 2006 noch rund 24 Millionen Erkrankte weltweit waren (Ferri et al., 2005; Schott, Kennedy, & Fox, 2006), wird die Zahl bis 2030 voraussichtlich bereits auf 75 Millionen Betroffene steigen (Organization, 2017). Die Prävalenz steigt zudem mit zunehmendem Alter, während sie in der Altersgruppe der 60-69 jährigen bei 0,3% liegt, steigt sie in der Gruppe der 80-89 jährigen auf 10,8% (Rocca et al., 1991; Sandbrink, 2001) und liegt bei den 95-jährigen bei 37,4% (Ritchie, Kildea, & Robine, 1992). Einen Geschlechtseffekt scheint es bis zum 90. Lebensjahr nicht zu geben, erst danach liegt die Inzidenz für Frauen höher als die für Männer (Ruitenberg, Ott, van Swieten, Hofman, & Breteler, 2001).

Von der Gesamtzahl der Demenzen stammen approximativ 60-70% vom Alzheimer Typ ab (Deuschl & Maier, 2016; Förstl et al., 2011; Organization, 2017). Innerhalb der AD wird

zwischen zwei Typen unterschieden, der AD mit frühem Beginn (vor dem 60. Lebensjahr) oft auch als präsenile AD bezeichnet (Fall Auguste Deter) und der AD mit spätem Beginn (nach dem 60. Lebensjahr) oder auch senile beziehungsweise sporadische AD genannt. Von allen AD Fällen sind nur etwa 1-2% vom präsenilen Typ (Sandbrink, 2001), von diesen 1-2% sind wiederum 10-15% von der erblichen Familiären Alzheimer-Demenz. Im weiteren Verlauf liegt der Fokus jedoch auf der weitaus häufigeren senilen AD.

Aktuell gibt es keine rekonvaleszente Behandlungsmöglichkeit, sondern lediglich die Möglichkeit der Symptomlinderung sowohl mit medikamentösen als auch psychosozialen Behandlungsansätzen (Deuschl & Maier, 2016), aufgrund dessen ist die Forschung im Bereich der AD von brisanter Relevanz.

1.1 Alzheimer Demenz: Das Wichtigste in Kürze

1.1.1 Ätiologie

Wie bereits Alois Alzheimer 1907 nach dem Tod von Auguste Deter feststellte, lagen auch bei ihr pathologische zentralnervöse Ablagerungen beziehungsweise Anhäufungen der Symptome zugrunde (Alzheimer, 1907). Diese bestehen aus extrazellulär angehäuften Amyloid-Plaques und intrazellulär abgelagerten Neurofibrillen (in Englisch: tangles). Die genaue Wirkweise und Interaktion dieser Bestandteile ist noch unklar, jedoch gibt es diesbezüglich verschiedene Theorien. Die zwei größten Lager werden durch die Baptisten (Verfechter der Amyloid-Kaskaden-Hypothese) und die Tauisten (Anhänger der alternativen Tau und Fibrillen Hypothese) gebildet (Mudher & Lovestone, 2002).

Die für die **Amyloid-Kaskaden-Hypothese** entscheidende Amyloid Plaques entstehen durch das Amyloid Precursor Protein (APP), einem normalen Bestandteil des zentralen Nervensystems. Dieses unterliegt einem ständigen Stoffwechsel, welcher durch α -, β - und γ -Sekretasen erfolgt, die das APP an verschiedenen Stellen zerlegen (Schott et al., 2006). Während der α -Sekretase eine enttoxifizierende Wirkung zugesprochen wird, entstehen durch das Zusammenspiel von β - und γ - Sekretasen das Amyloid- β -Protein in der Transmembranregion (Hardy & Selkoe, 2002; Mudher & Lovestone, 2002). Vor allem die Amyloide- β -40 und β 42 scheinen eine neurotoxische Wirkung zu haben, da diese kleineren Bestandteile nicht weiter zersetzbar sind und mit anderen Bestandteilen, die ebenfalls nicht weiter zersetzt werden können, extrazellulär aggregieren können (Lee et al., 2007). Zunächst

wird hierdurch möglicherweise die synaptische Übertragung beeinträchtigt, da die Plaques den synaptischen Spalt blockieren und zu Entzündungsreaktionen als Abwehrmechanismus führen können, was schließlich zum Absterben der Zelle führen könnte (Spires-Jones & Hyman, 2014). Die genauen Prozesse sind noch unklar, es wird aber vermutet, dass sich im weiteren Verlauf die Beschaffenheit der Zellmembran verändert, was zu oxidativem Stress und zu Kaskaden führen kann, die das für die Neurofibrillen verantwortliche Tau produzieren oder sich an das Tau anheften (Hardy & Selkoe, 2002; Lee et al., 2007). Oxidativer Stress bedeutet, dass sich zu viele schädliche freie Radikale im Organismus befinden, welche nicht mehr durch Antioxidantien abgefangen werden können. Dies kann durch Beeinträchtigungen der Immunabwehr zu einem Teufelskreis führen (Andriollo-Sanchez et al., 2005).

Eine modifizierte Version der Amyloid Hypothese geht davon aus, dass nicht die Plaques als solche ursächlich für die pathologischen Ablagerungsprozesse sind, sondern vielmehr lösliche Amyloid-Oligomere (Fessel, 2017). Grundlage für die Modifikation war die Tatsache, dass in Gehirnen nicht-dementer Personen ebenfalls eine Vielzahl an Plaques gefunden wurden. Amyloid scheint demnach zwar essentiell, aber nicht hinreichend für das Entstehen der AD zu sein. Vielmehr könnte eine Vielzahl an weiteren subzellulären Faktoren am Entstehungsprozess beteiligt sein (Fessel, 2017).

Eine dieser Faktoren könnten auch die Neurofibrillen sein, welche von den Tauisten (Anhänger der **Tau und Fibrillen Hypothese**) als ursächlich für die AD gesehen werden. Diese entstehen wiederum innerhalb der Zelle, im Bereich des Axons, welches vermehrt phosphorylierte Proteine, die sogenannten Mikrotubuli enthält. Diese werden durch das Tau-Protein zusammen- und in gewünschtem Abstand zum Zellkern und anderen Mikrotubuli gehalten. Durch eine zu große Bindung von Phosphor am Tau (Hyperphosphorylierung) verlieren die Mikrotubuli ihre Form und rücken näher zusammen, was schließlich zu Verklumpungen führen kann (= Neurofibrillen). Da die Mikrotubuli für den Nährstofftransport der Zelle verantwortlich sind, wird dieser behindert, was ebenso zum Zelltod führen könnte (Mudher & Lovestone, 2002).

Welche der beiden Pathologien den AD Krankheitsprozess initiiert ist bisher unbekannt. Es gibt für beide Theorien Pro- und Kontra-Argumente. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass die Neurofibrillen mit dem kognitiven Abbau und dem Verlust von Neuronen korrelieren während Amyloid- β eher mit synaptischen Veränderungen und oxidativem Stress assoziiert wird (Hardy & Selkoe, 2002; Mudher & Lovestone, 2002). Zudem scheinen primäre

Tauopathien eher zur Frontotemporale Demenz zu führen, einer anderen Form der Demenz (Jack & Holtzman, 2013). Aus diesem Grund wurde die alternative Erklärung formuliert, dass die Tau Hyperphosphorylierung und das Ansteigen des Amyloid- β Levels unabhängige pathologische Prozesse sind, die aber miteinander interagieren. Eine Möglichkeit ist, dass eine geringe Anzahl an Tauopathien im medialen temporalen Kortex zwar bereits vor den Amyloid-Plaques existiert, es aber die Plaques sind, die den pathologischen Prozess schließlich vorantreiben. Die Tauopathien könnten vielmehr ein Bestandteil des normalen Alterns sein, welche jedoch räumlich begrenzt sind. Die neokortikalen Amyloid- β Plaques entwickeln sich demnach erst im Verlauf und sind unabhängig von den Tauopathien. Durch bisher unbekannte Mechanismen könnten die Amyloid Plaques dann jedoch einen Einfluss auf die Tauopathien nehmen und so deren Ausweitung auf den Neokortex bewirken. Auf diese Weise nehmen die Amyloid Plaques einen indirekten Einfluss auf die Kognition über die Bildung von Neurofibrillen (Jack & Holtzman, 2013; Price & Morris, 1999). Neben den Tauisten und den Baptisten gibt es noch eine Vielzahl **anderer Theorien** zur AD Pathologie. Eine der ältesten Theorien und wichtige Grundlage für derzeit erhältliche Behandlungsmethoden ist die Cholinerge Theorie. Diese nimmt an, dass die Abnahme kognitiver Funktionen in der AD mit der Degeneration von cholinergen Neuronen im basalen Vorderhirn zusammenhängt (Bartus, Dean, Beer, & Lipka, 1982; Francis, Palmer, Snape, & Wilcock, 1999). Um dies in Verbindung mit den Pathologien zu bringen, wurde vermutet, dass Amyloid- β vor allem die cholinerge Neurotransmission betrifft, da es sowohl die Aufnahme als auch die Ausschüttung von Acetylcholin betrifft, beziehungsweise die Erregbarkeit der Zelle durch Acetylcholin reguliert wird. Obwohl die Reduktion der cholinergen Funktion ein notwendiges Korrelat der AD sein könnte, scheinen auch andere Neurotransmittersysteme und weitere Faktoren eine Rolle zu spielen (Francis et al., 1999). Um die cholinerge Hypothese zu ergänzen, wurde die Glutamat-Hypothese gebildet, welche versucht, den Einfluss der Pyramidenzellen in der AD zu erklären. Doch auch mit dieser Erweiterung ist die AD nicht ausreichend erklärbar, da beispielsweise auch noradrenerge und serotonerge Transmittersysteme betroffen zu sein scheinen (Palmer & Gershon, 1990).

Weitere Theorien vermuten: 1. einen Einfluss von Insulin durch einen verringerten Spiegel und resistente Rezeptoren (Rivera et al., 2005) 2. vaskuläre Ursachen in Form einer andauernden Hypoperfusion (de la Torre, 2004) 3. Epiphänomene welche durch Viren und Bakterien den Stoffwechsel beeinflussen (Itzhaki et al., 2016).

Obwohl die Forschung sich in den letzten 20 Jahren rasant entwickelt hat, gibt es bis heute keinen Konsens betreffend der AD Pathologie. Ähnlich wie die Erkrankung an sich, scheint auch dessen Ätiologie multifaktoriell zu sein und eine Verbindung bestehender Theorien miteinander von wichtiger Bedeutung für die Entwicklung einer wirksamen Behandlungsmethode.

1.1.2 Symptomatik und Verlauf

Während Auguste Deter im Jahr 1901 trotz merklicher kognitiver Einschränkungen in der Lage war dem Anamnesegespräch zu folgen, wurde ihr Zustand im Jahre 1906 kurz vor ihrem Tod von Alois Alzheimer als „völlig verblödet“ beschrieben (Alzheimer, 1907). Dies verdeutlicht den schleichend, progredienten Verlauf der Erkrankung. Die World Health Organisation (WHO; Förstl et al., 2011; Organization, 2017) unterteilt die AD klinisch in drei Phasen: Im leichten Stadium zeigen Patienten Probleme beim Lernen und bei der Konsolidierung neuer Gedächtnisinhalte. Das Ausführen alltäglicher Tätigkeiten wie Planen, Urteilen und Organisieren ist erschwert. Der Wortschatz ist verringert und weniger präzise, es kommt zu Wortfindungsstörungen. Die räumliche Orientierung und die konstruktive Praxis sind beeinträchtigt, was das Fahrverhalten erschwert. In diesem Stadium spielen depressive Symptome häufig eine zentrale Rolle. Im mittleren Stadium, welches im Schnitt drei Jahre nach der Diagnose eintritt, spitzen sich die Symptome deutlich zu. Das Neugedächtnis, Planen, Handeln und logische Denken sowie die räumliche Orientierung sind schwer gestört, Wortfindungsstörungen und Paraphrasen häufen sich und es kann zu optischen Halluzinationen kommen. Die emotionale Kontrolle leidet, sodass Aggressionen und Agitiertheit auftreten. Die Selbstversorgung ist nicht mehr möglich und aufgrund von Desorientiertheit und Inkontinenz wird eine engmaschige Pflege benötigt. Im schweren Stadium, welches ungefähr sechs Jahre nach der Diagnosestellung eintritt, sind alle kognitiven Bereiche gestört. Grundlegende Bedürfnisse können nicht mehr verbalisiert werden. Es kommt zu stereotypen motorischen Abläufen und zirkadianen Rhythmus-Störungen. Neurologische Störungen treten auf und die Patienten sind größtenteils bettlägerig und vollständig pflegebedürftig. Die häufigsten Todesursachen sind Pneumonien, Myokardinfarkte und Sepsen (Förstl et al., 2011; Organization, 2017).

Interessanterweise lassen sich schon weit vor Erreichen des leichten Stadiums neuropathologische Auffälligkeiten nachweisen. Bahnbrechend waren hierbei die Befunde der

Autopsie-Studien von Braak und Braak (E. Braak et al., 1999; H. Braak & Braak, 1991, 1997, 1998), welche die Aufteilung des Verlaufs der AD Pathologie in verschiedene Stadien ermöglichten. Diese basieren hauptsächlich auf der schematischen Ausbreitung der Neurofibrillen und Amyloid Plaques in den Gehirnen von AD Patienten.

Für die Entwicklung der Neurofibrillen wurden sechs Stadien beschrieben. Ausgangspunkt der Veränderung sind in Phase I spezifische einzelne glutamaterge Projektionszellen des transentorhinalen Kortex, welche sich in Phase II innerhalb dieses sowie nach außen auf den entorhinalen Kortex ausweiten. Der entorhinale Kortex ist ein sich in der Entwicklung spät ausbildender Teil, der jedoch als wichtige Schlüsselregion für den Zugang neokortikaler Informationen in das limbische System gesehen wird. Das limbische System besteht aus mehreren Strukturen wie der hippocampalen Formation sowie der Amygdala und ist an wichtigen Funktionen wie der Emotionsverarbeitung, den Lernprozessen und der Gedächtnisbildung bzw. Speicherung von (emotionalen) Gedächtnisinhalten beteiligt. In Phase I und II wird die Transmission neokortikaler Informationen auf subklinischem Niveau gestört, sodass diese Phasen als „stille, präklinische Phasen“ bezeichnet werden (E. Braak et al., 1999; H. Braak & Braak, 1991, 1998).

Phase III ist gekennzeichnet durch einen stärkeren Befall des (trans-)entorhinalen Kortex sowie durch leichte Veränderungen der hippocampalen Formation und temporalen Regionen, während der Neokortex noch frei von Abweichungen ist. Dies ändert sich jedoch in Phase IV, welche den Befall von neokortikalen Assoziationsgebieten beinhaltet. In Phase III und IV sind die ersten klinischen Symptome erkennbar, da der Informationsaustausch zwischen sensorischen Assoziationsfeldern, limbischen Regionen und dem präfrontal Kortex (PFC) behindert wird. Obwohl es einigen Patienten noch gelingt die vorhandenen Defizite auszugleichen, gilt diese Phase als Äquivalent zum oben beschriebenen leichten Stadium der AD (E. Braak et al., 1999; H. Braak & Braak, 1991, 1998).

Die eigentliche Diagnosestellung erfolgt jedoch meist erst in Phase V, welche durch einen großflächigen Befall des Neokortex gekennzeichnet ist. Hier verteilen sich die Neurofibrillen von den inferior temporalen Regionen hin zu den multimodalen Assoziationsgebieten. Die primär motorischen und sensorischen Gebiete bleiben dabei zunächst verschont, werden jedoch im Verlauf von Phase VI ebenfalls befallen. Zu diesem Zeitpunkt liegen zudem eine deutlich erkennbare kortikale Atrophie, ventrikuläre Vergrößerungen und eine Abnahme der

Gehirnmasse vor (E. Braak et al., 1999; H. Braak & Braak, 1991, 1998). Phase V entspricht dabei in etwa dem mittelschweren klinischen Stadium und Phase VI dem schweren.

Die Entwicklung der Amyloid Plaques wurde von Braak und Braak in drei Stufen beschrieben. In Stufe A sind die Anhäufungen vor allem in schwach myelinisierten temporalen Regionen des basalen Neokortex erkennbar. Im Verlauf weitet sich dies auf angrenzende neokortikale Regionen und die hippocampale Formation aus (Stufe B) und schlussendlich auf alle kortikalen Gebiete, auch die dicht myelinisierten primären Regionen des Neokortex (Stufe C). Die Prävalenz von Stufe C nimmt mit steigendem Alter stark zu (H. Braak & Braak, 1997).

Das Zusammenspiel von den Amyloid und Neurofibrillen Phasen ist stark variierend. In Phase I und II scheinen jedoch häufig noch keine Plaques anwesend zu sein, während Phase V/VI und Stufe C häufig zusammen auftreten (H. Braak & Braak, 1997).

Die wichtigste Erkenntnis aus dem Phasen-Modell von Braak und Braak war jedoch sicherlich, der Nachweis der ausgeprägten und vor allem langjährigen präklinischen Phase. Erste Veränderungen wurden bereits in unter 30-jährigen Gehirnen gefunden. Vor dem Absterben von Zellen liegen demnach bereits eingeschränkte neuronale Funktionen vor, diese werden jedoch von anderen Neuronen ausreichend kompensiert (H. Braak & Braak, 1997). Dieser Befund hat die Diskussion und Forschung hinsichtlich früher Diagnose- und Behandlungsmethoden merklich angeregt.

1.1.3 Risikofaktoren

Auch wenn Auguste Deter mit einem Erkrankungsalter von 51 Jahren noch jung war, ist der größte Risikofaktor für die AD das **Alter**. Das Erkrankungsrisiko steigt, wie oben mit Zahlen belegt, mit zunehmendem Alter rasant.

Neben dem Alter konnten aber auch eine Reihe anderer Faktoren als potentielle Risikofaktoren identifiziert werden.

Ein wichtiger Faktor ist hierbei das Konstrukt der **leichten kognitiven Beeinträchtigung** (Englisch: Mild cognitive impairment = MCI), welches manchmal als „Vorstufe oder Übergangsstadium zur AD“ gesehen wird. Allerdings verläuft nicht jede MCI progredient. Patienten mit MCI klagen über kognitive Einbußen ohne dass eine merkbare Alltagsbeeinträchtigung oder eine Reduktion der psychosozialen Kompetenzen vorliegt. Eine einheitliche Definition des MCI gibt es nicht, sodass auch die Risikoangaben und die epidemiologischen Zahlen stark variieren. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass 50% der

MCI-Patienten innerhalb von fünf Jahren nach der MCI-Diagnose an einer AD erkranken (Zaudig, 2011). Die gängigsten Kriterien sind die von Petersen und Kollegen (1999) und beinhalten das Vorliegen sowohl subjektiv als auch objektiv nachgewiesener Gedächtnisstörungen, während generelle kognitive Funktionen intakt sind und keine Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten oder eine Demenz vorliegen. Immer häufiger werden Subgruppen gebildet, diese unterscheiden die Qualität der MCI, nämlich ein vorwiegend amnestisches von einem vorwiegend nicht-amnestischen MCI und die Quantität der betroffenen Bereiche (eine Domäne vs. mehrere Domänen). Insgesamt entstehen so vier Subtypen: amnestische MCI, nicht-amnestische MCI mit einer oder mehrerer betroffenen Domäne plus ein gemischter Subtyp aus sowohl amnestischen und nicht-amnestischen Bereichen. Während die Subtypen mit amnestischer Beteiligung hauptsächlich zur AD progredieren, verlaufen die Subtypen ohne amnestische Beteiligung oftmals hin zu anderen Demenzformen. Der amnestische Subtyp hat eine Progressionsrate von jährlich 10-15% verglichen mit 1-2% der gesunden Älteren (Levey, Lah, Goldstein, Steenland, & Bliwise, 2006). Eine weitere wichtige Rolle spielen in der Diskussion der AD-Risikofaktoren genetische Einflüsse. Während die genetische Basis der präsenilen AD relativ gesichert scheint, ist dies bei der AD mit spätem Beginn weniger eindeutig. Es werden eine Vielzahl von möglichen genetischen Risikofaktoren diskutiert, von denen bisher nur ein Gen einstimmig als gesicherter Risikofaktor angesehen wird, nämlich das **Apolipoprotein E Gen (APOE)** auf Chromosom 19 (Ba et al., 2016; Corder et al., 1993; Giri, Shah, Upreti, & Rai, 2017; Rocchi, Pellegrini, Siciliano, & Murri, 2003). Das Apolipoprotein E besteht aus 299 Aminosäuren und bindet sich beispielsweise an Leberzellen oder Neuronen sowie Astrozyten des Gehirns. Es ist in seiner normalen Funktion unter anderem verantwortlich für das Metabolisieren von Plasma-Lipoproteinbestandteilen sowie das Mobilisieren und Verteilen von Cholesteroll während neuronalem Wachstum und nach Verletzungen. Zudem spielt es eine wichtige Rolle bei der Nervenregeneration, der Immunregulation und der Aktivierung von wichtigen Enzymen sowie vielen anderen Funktionen. *APOE* ist polymorph, da es in drei Genvarianten auftritt ($\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$), welche ungefähr in der Häufigkeit 0.11, 0.72, 0.17 vorkommen (Lahiri, Sambamurti, & Bennett, 2004; Rocchi et al., 2003). Die erste Studie, die ein erhöhtes AD Erkrankungsrisiko für *APOE* $\epsilon 4$ -Allel-Träger in dosisabhängiger Form (0, 1 oder 2 $\epsilon 4$ -Allele) gefunden hat, war die von Corder und Kollegen im Jahr 1993, welche seither vielfach repliziert werden konnte. Die Autoren berichteten von einer Risikozunahme von 2.84 für jedes zusätzliche $\epsilon 4$ -Allel, sodass

homozygote $\epsilon 4$ -Allel-Trägern ein circa 8-fach erhöhtes Risiko zugesprochen wird. Dasselbe Bild zeichnete sich für das Erstmanifestationsalter ab, welches sich mit jedem weiteren $\epsilon 4$ -Allel reduzierte. Während das Durchschnittsalter bei nicht $\epsilon 4$ -Allel-Trägern bei 84.3 Jahren lag, sank es bei heterozygoten $\epsilon 4$ -Allel-Trägern auf 75.5 Jahre und bei homozygoten $\epsilon 4$ -Allel-Trägern auf 68.4 Jahre (Corder et al., 1993).

Das Risiko des *APOE* scheint durch dessen Einfluss auf die Bildung der Amyloid Plaques und/oder der Neurofibrillen zu Stande zu kommen, da vor allem die Anzahl und Dichte der Plaques in Gehirnen der $\epsilon 4$ -Allel-Träger erhöht waren (Brouwers, Sleegers, & Van Broeckhoven, 2008). Der genaue Wirkmechanismus ist jedoch noch nicht bekannt. Am wahrscheinlichsten wird bis dato ein Einfluss des *APOE* auf den Stoffwechsel des Amyloid- β beziehungsweise auf das Entfernen dieses aus dem synaptischen Spalt gesehen und weniger ein Einfluss auf die Verarbeitung des APP wie zunächst angenommen (Castellano et al., 2011). Während sich die anderen beiden Isoformen schnell an das Amyloid- β heften, um dieses aus dem extrazellulären Raum zu transportieren, wird vermutet, dass durch ein stark verlangsamtes Anheften des Amyloid- β an das $\epsilon 4$ -Allel, der Abbau erschwert wird (I. J. Martins et al., 2006; Yang, Smith, Zhou, Gandy, & Martins, 1997). Ähnliches vermuten andere für das TAU-Protein. Die Bindung der $\epsilon 2$ - und $\epsilon 3$ -Allele an das Tau Protein verhindern dessen Hyperphosphorylierung und somit die Neurofibrillen-Bildung, während das $\epsilon 4$ -Allel sich nur schwer anzuheften scheint (Rocchi et al., 2003). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das *APOE* $\epsilon 4$ -Allel die AD zwar nicht auslöst, den Prozess aber voranzutreiben scheint. Demnach ist das *APOE* alleine weder ein ausreichender noch notwendiger Faktor für die Entwicklung einer AD, sodass auch andere Einflüsse wie andere genetische Faktoren oder andere Faktoren wie Lebensumstände und Umwelteinflüsse eine Rolle zu spielen scheinen (Sandbrink, 2001). Dennoch ist das *APOE* ein bedeutender genetischer Risikofaktor.

Zu den **anderen Faktoren** könnten Vorerkrankungen wie zum Beispiel eine zerebrovaskuläre Erkrankung, Hypertonie, Typ-2-Diabetes, Intoxikationen, Vitaminmangel, metabolisches Syndrom, Hypothyreose, Depression und Schädel-Hirn-Traumata zählen (Deuschl & Maier, 2016; Levey et al., 2006; Reitz, Brayne, & Mayeux, 2011). Diese Faktoren wurden alle mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer AD in Verbindung gebracht. Auch der Lebensstil scheint einen Einfluss zu haben, da Nikotinkonsum, ein chronisch erhöhtes Stresslevel und sowohl Über- als auch Untergewicht mit einem erhöhten AD Risiko einher zu gehen scheinen (Reitz et al., 2011). Weiterhin wird auch Menschen mit einer positiven

Familienanamnese (mindestens ein Verwandter ersten Grades an AD erkrankt) ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer AD zugesprochen, da dies bei 30-48% der AD-Patienten der Fall zu sein scheint, verglichen mit 13-19% der gesunden Älteren (Sandbrink, 2001).

Auch hinsichtlich der Risikofaktoren zeigt sich ein multifaktorielles Bild mit einer Vielzahl an möglichen Einflussfaktoren, welche fraglich miteinander interagieren könnten. Besonders prominent sind in dieser Diskussion jedoch das Vorliegen eines MCI und das *APOE*, auch wenn die genauen Wirkmechanismen und Einflüsse noch ungeklärt sind.

1.1.4 Aktuelle klinische Diagnoserichtlinien

Obwohl Alois Alzheimer versuchte, das klinische Bild seiner Patientin einzuordnen, gelang es ihm erst nach dem Tod von Auguste Deter die eigentliche Ursache für deren Symptomatik zu identifizieren und ihr Krankheitsbild auch neurobiologisch entsprechend zu umschreiben. Auch heute, mehr als 100 Jahre später, kann die Diagnose einer AD erst nach dem Tod des Patienten gesichert gestellt werden (Sandbrink, 2001). Dennoch soll an dieser Stelle ein kurzer Status quo der momentan geltenden Diagnoserichtlinien (S3-Leitlinie) der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) gegeben werden (Deuschl & Maier, 2016). Der Themenbereich der Frühdiagnose wird in Kapitel 1.2 näher beleuchtet.

Ähnlich wie die Erkrankung selbst ist auch die Diagnose komplex und vielschichtig. Keine der verfügbaren diagnostischen Mittel ist hinreichend als alleinige Methode, sondern kann nur in der Gesamtheit gesehen, als sinnvoll erachtet werden. Vor allem die Differentialdiagnose hat in der Feststellung einer AD eine zentrale Rolle, da vielseitige andere Ursachen für die kognitiven Einbußen (z.B. HIV-Krankheit, zerebrovaskuläre Erkrankungen, Parkinson- oder Huntington-Krankheit, Hypothyreose, Vitamin B12-Folsäure Mangel, Alkohol- oder Substanzmissbrauch) ausgeschlossen werden müssen (Dilling & Freyberger, 2016).

Der Einsatz der Methoden ist individuell anzupassen. Bei Hinweisen auf kognitive Leistungsbeeinträchtigungen mit oder ohne Alltagsbeeinträchtigungen und Persönlichkeitsveränderungen erfolgt im ersten Schritt eine **Eigen- und Fremdanamnese** bei der die Entstehungsgeschichte, somatische Vorerkrankungen und der Symptomverlauf erfragt wird. Im Rahmen des für die Differentialdiagnose wichtigen psychopathologischen Befundes werden Ursachen wie depressive Symptome, Delir, schizophrene Negativsymptome oder

Abhängigkeitserkrankungen als Ursachen ausgeschlossen. Die Medikamentenanamnese und die neurologische Untersuchung sind diesbezüglich ebenfalls von Belang, da bestimmte Vorerkrankungen (z.B. kardiovaskuläre, metabolische und endokrinologische) und Wirkstoffklassen die kognitiven Beeinträchtigungen induzieren könnten (Deuschl & Maier, 2016). **Kognitive Kurztests** wie der Mini Mental Status Test (MMST; Folstein, Folstein, & McHugh, 1975) und der DemTect (Kalbe et al., 2004) folgen der Anamnese. Die Aussagekraft dieser Tests ist jedoch abhängig vom Setting. Während der MMST im Expertensetting mit hoher Prävalenz (z.B. Demenz Ambulanzen) eher für die positive Erkennung einer Demenz geeignet ist, bezieht sich die Eignung im niedrigen Prävalenzbereich (z.B. Hausarztpraxen) eher für den Ausschluss einer Demenz (Mitchell, 2009).

An dieser Stelle des diagnostischen Prozesses erfolgt bereits die Demenzdiagnose mit der Schweregradeinteilung (leicht, mittel, schwer). Im weiteren Verlauf der Diagnostik muss die Form der Demenz geklärt werden (Deuschl & Maier, 2016). Zunächst kann zu diesem Zweck eine **Blutdiagnostik** zum Einsatz kommen, um die mit 9% Prävalenz nicht zu unterschätzenden reversiblen Demenzursachen wie beispielsweise eine Hypothyreose aufzudecken (Clarfield, 2003). Hierzu dienen das Blutbild, die Elektrolyte, das Schilddrüsenhormon und der Blutzuckerspiegel als Standardparameter. Zusätzlich können der Entzündungswert (CRP), die Leber- und Nierenfunktion, Vitamin B12 und Folsäure mitbestimmt werden (Deuschl & Maier, 2016). Die Bestimmung des *APOE* Genotyps wird aufgrund der geringen diagnostischen Spezifität von 68% beziehungsweise Sensitivität von 65% und somit mangelnder Trennschärfe sowie prädiktiver Wertigkeit im Rahmen der Diagnostik nicht empfohlen (Deuschl & Maier, 2016; Mayeux et al., 1998). In diesem Stadium wird ebenfalls eine **zerebrale Bildgebung** angeraten, um gleichermaßen reversible Demenzursachen wie Karzinome oder subdurale Hämatome mit einer Prävalenz von 5% aufzudecken und vaskuläre Läsionen zu beurteilen (Deuschl & Maier, 2016; Gifford, Holloway, & Vickrey, 2000; Hejl, Høgh, & Waldemar, 2002). Hierzu empfiehlt sich in erster Linie die Magnetresonanztomografie (MRT) oder alternativ die Computertomografie (CT) ohne Kontrastmittel. Die Spezifität der MRT, um die AD von der Frontotemporalen Demenz zu unterscheiden (hinsichtlich der Atrophie) ist allein zu gering. Zudem liegt hierfür kein allgemeingültiger Standard vor, kann jedoch im Gesamtkontext eine zusätzliche Informationsquelle bieten (Deuschl & Maier, 2016; Eschweiler, Leyhe, Kloppel, & Hull, 2010; Förstl et al., 2011).

Sollte an diese Stelle eine Zuteilung der Demenzursache nicht eindeutig sein, gibt es eine

Vielzahl **erweiterter Diagnosemethoden**. Zum einen kann eine ausführliche neuropsychologische Testung mit einem standardisierten diagnostischem Testverfahren wie dem „Consortium to Establish a Registry for Alzheimer`s Disease“ (CERAD; Morris, Mohs, Rogers, Fillenbaum, & Heyman, 1988) durchgeführt werden. Zusätzlich können je nach Verdachtsdiagnose weitere Tests sinnvoll sein. Bei der AD sollte beispielsweise der verzögerte Abruf mit und ohne semantische Hilfen, die semantische Gedächtnisleistung sowie die Fehleranfälligkeit der Gedächtnisleistung überprüft werden (Deuschl & Maier, 2016). Ein weiteres zusätzliches Testverfahren ist die Liquordiagnostik, welches nichtdegenerative Erkrankungen (z.B. entzündliche Prozesse, Metastasen, Neuroborreliosen, Hirnabszesse und multiple Sklerose) ausschließen und die AD weiter abgrenzen kann. Zu untersuchende Parameter sind beispielsweise die Zellzahl, das Gesamtprotein, die Laktatkonzentration, der Albuminquotient, die intrahepale IgG-Produktion und oligoklonale Banden (Deuschl & Maier, 2016). Für die AD Diagnostik ist zudem das Amyloid- β 42, das Gesamt-Tau und das phosphorylierte-Tau relevant, da diese in der kombinierten Messung eine hohe Sensitivität und Spezifität von 92% bzw. 89% für die Differenzierung von gesunden und AD Patienten zeigten (Sunderland et al., 2003). Als Verlaufsmarker eignen sich diese Parameter jedoch nicht (Frankfort et al., 2008), zudem reichen sie alleinig nicht zur Abgrenzung der AD aus und sollten immer im Kontext betrachtet werden (Deuschl & Maier, 2016).

Weiterhin können nuklearmedizinische Verfahren zur differentialdiagnostischen Abgrenzung in unklaren Fällen eingesetzt werden. Hierzu dienen beispielsweise das Erfassen des Glukosemetabolismus mit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und die zerebrale Perfusion mittels Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT). Das Amyloid-PET kann mittels den in Deutschland zugelassenen Tracern Florbetaben, Flutemetamol und Florbetapir das Vorliegen von zerebralem Amyloid ausschließen, was für die Abgrenzung zur frontotemporalen Demenz oder das Vorliegen kognitiver Störungen bei Depressionen hilfreich sein kann (Deuschl & Maier, 2016). Aufgrund der hohen Kosten und der für einen alleinigen Marker nicht ausreichenden Sensitivität und Spezifität ist ein regelhafter Einsatz nicht vorgesehen. In unklaren Fällen kann auch der Einsatz der Elektroenzephalographie (EEG) sinnvoll sein, da AD Patienten hier oftmals eine Verlangsamung des Grundrhythmus aufweisen. Aufgrund der hohen Variabilität ist ein Routineeinsatz jedoch ebenfalls nicht vorgesehen (Deuschl & Maier, 2016).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass auch die Diagnose der AD komplex und vielschichtig

ist und die Anzahl und Auswahl der Methoden im Individualfall anhand einer Kosten-Nutzen-Abwägung erfolgen sollte.

1.1.5 Behandlung

Auch wenn die AD bis heute nicht heilbar beziehungsweise aufhaltbar ist, hat es seit der Entdeckung 1906 eine rasante Entwicklung gegeben. Aufgrund der multifaktoriellen Natur der Erkrankung gibt es eine Vielzahl an möglichen Ansatzpunkten für die Behandlung. Die medikamentöse Behandlung unterscheidet zwischen symptomatischen und krankheitsmodifizierenden Methoden (Cummings, Morstorf, & Lee, 2016). Bisher zugelassen sind jedoch lediglich symptomatische Präparate, welche einen Einfluss auf die Kernsymptomatik der AD haben und somit den kognitiven Abbauprozess und das Fortschreiten der Beeinträchtigung der Alltagskompetenz verzögern beziehungsweise verlangsamen können. Der progrediente Verlauf der Erkrankung kann durch die medikamentöse Behandlung nicht aufgehalten werden und die Effektstärken der Antidementiva liegen lediglich im kleinen bis mittleren Bereich (Deuschl & Maier, 2016).

Zur Behandlung zugelassen sind in Europa derzeit drei **Acetylcholinesterase (AChE) - Hemmer** (Donepezil, Galantamin und Rivastigmin), welche der Cholinergen Theorie zugrunde liegen. Anknüpfend an diese wird von einer reduzierten Leistungsfähigkeit des cholinergen Systems und dem Verlust von Nervenzellen in der AD ausgegangen. Die AChE-Hemmer steigern die Transmission verbleibender cholinergischer Nervenzellen indem sie das Enzym Acetylcholinesterase inhibieren, welches maßgeblich für den Abbau von Acetylcholin zuständig ist und so die Symptome der AD minimieren (Tariot & Federoff, 2003). Die AChE-Hemmer sind für den Behandlungsbeginn in leichten und mittelschweren Krankheitsstadien zugelassen und scheinen zusammenfassend gegenüber Placebo-Präparaten hinsichtlich des Einflusses auf die Kognition, die täglichen Aktivitäten und die psychischen- und Verhaltenssymptome überlegen (Deuschl & Maier, 2016). Die Nebenwirkungen beinhalten beispielsweise Erbrechen, Übelkeit, Schwindel, Appetitlosigkeit, Diarrhoe, Kopfschmerzen sowie ferner Bradykardien und Synkopen (Deuschl & Maier, 2016). Ein klarer Vorteil einer der drei Substanzen besteht nicht und auch die Identifikation geeigneter Patientengruppen ist derzeit nicht eindeutig feststellbar (Birks, 2006).

Ein weiterer für die Behandlung von AD zugelassener Wirkstoff ist der **N-methyl-D-aspartate (NMDA)-Hemmer** Memantine, welcher die Glutamat-Hypothese aufgreift und zur Behandlung

der mittelschweren und schweren AD zugelassen ist. Glutamat ist der primäre exzitatorische Neurotransmitter des menschlichen Gehirns, welcher maßgeblich an der synaptischen Transmission beteiligt ist. Eine exzessive Aktivierung der NMDA-Rezeptoren mit Glutamat kann jedoch zum Absterben der Zelle führen. Amyloid- β verstärkt die Toxizität von Glutamat und die Aktivierung der NMDA Rezeptoren scheint die Produktion des pathologischen Tau und Amyloid- β zu unterstützen. Memantine übt spannungsabhängige Effekte mit einem schnellen Wechsel zwischen blockierender und freigebender Wirkung aus, sodass die normale glutamaterge Wirkung erhalten bleibt, während die exzitotoxe Wirkung bei einer chronischen glutamatergen Stimulation unterbunden wird (Tariot & Federoff, 2003). Es konnten verbesserte Alltagsfunktionen, reduzierte Pflegebedürftigkeit (Winblad & Poritis, 1999) sowie ein leicht verringerter kognitiver und funktionaler Abbau (Reisberg et al., 2003) gezeigt werden. Die primäre Behandlung wird jedoch lediglich im schweren Demenzstadium empfohlen, da im mittelschweren Stadium die AChE-Hemmer bevorzugt eingesetzt werden (Deuschl & Maier, 2016).

Die Theorie der Schädigung durch freie Radikale in der AD bietet eine weitere Behandlungsmöglichkeit, nämlich die der **Antioxidantien** (Vitamin E, Selegilin und Ginkgo Biloba). Diese können die Toxizität des Amyloid- β in vitro abschwächen, da Amyloid- β den oxidativen Stress erhöht (Deuschl & Maier, 2016). Diese Substanzen gelten als „wahrscheinlich“ vorteilhaft in Hinblick auf Alltagsfunktionen und weniger hinsichtlich der Kognitionen (Tariot & Federoff, 2003).

Neben der medikamentösen Behandlung bestehen laut der aktuellen S3-Leitlinie noch weitere Möglichkeiten der AD Behandlung. Hierbei spielen **psychosoziale Interventionen** eine zentrale Rolle. Kognitive Verfahren wie Training, Stimulation, Rehabilitation, Realitätsorientierung, autobiografische Arbeit sowie körperliche Aktivität, ergotherapeutische Angebote, künstlerische Therapien und sensorische Verfahren haben im Bereich der leichten und mittelschweren Demenz einen Einfluss auf die Kognitive Leistung und die Lebensqualität. Sollten psychosoziale Interventionen nicht ausreichen, kann auch zeitlich begrenzt die sekundäre medikamentöse Behandlung von psychischen (z.B. mit Antidepressiva oder Antipsychotika) und Verhaltenssymptomen (z.B. Agitiertheit oder affektive Symptome) erfolgen (Deuschl & Maier, 2016).

Aufgrund des bisher begrenzten Behandlungserfolges der bisher zugelassenen Präparate und der deshalb notwendigen individuellen Kosten-Nutzen-Abwägung, besteht ein dringender

Bedarf nach krankheitsmodifizierenden Behandlungsoptionen. Die Amyloid und Tau/Fibrillen Hypothesen bieten hierfür eine Vielzahl an Ansatzpunkten.

Hinsichtlich der **Amyloid-Hypothese** könnte zum einen das Verhindern der Amyloid- β Produktion entweder durch Einflussnahme auf die α -, β - und γ - Sekretasen oder durch das Verringern der APP Expression erfolgen (Citron, 2004; Golde, 2006; Hardy & Selkoe, 2002). Das Inhibieren der beiden für die Amyloid- β Entstehung verantwortlichen γ - und β -Sekretasen hat sich jedoch als schwierig erwiesen, da dies zu anderen toxischen Stoffen führen kann. Eine Möglichkeit ist jedoch das Modulieren der Sekretasespaltung zur Reduzierung des Amyloid- β 42 durch R-Flurbiprofen, welches sich bereits in der klinischen Testung befindet.

Auch Stoffe zur direkten Steigerung der α -Sekretase scheinen nicht gut verträglich zu sein, sodass auch hier indirekte Wege getestet wurden, die Ergebnisse jedoch für einen Routineeinsatz nicht ausreichend sind (Golde, 2006). Die APP Expressionsverhinderung kann beispielsweise durch AChE-Hemmer erfolgen, jedoch sind die dafür benötigten Dosen deutlich höher als im normalen Einsatz, sodass das klinische Potential limitiert ist (Golde, 2006). Zum anderen stellt das Inhibieren der Amyloid- β Anhäufung mittels kleiner Moleküle oder Peptide einen möglichen Ansatzpunkt dar. Während einige Stoffe (z.B. Alzhemed, Clioquinol, Curcumiin) aus der Kategorie kleine Moleküle bereits in der klinischen Testung sind, wird die Forschung mit Hinblick auf die Peptide aufgrund der invasiven Natur und der hohen Kosten eher vernachlässigt (Golde, 2006). Eine weitere Möglichkeit ist das Erhöhen des Amyloid- β Abtransports durch Amyloid- β abbauende Enzyme, Einfluss auf Begleitstoffe wie *APOE* oder Steigerung des Amyloid- β Efflux. Problematisch ist jedoch, dass diese Methoden nicht Amyloid- β spezifisch und deshalb mit hohen Nebenwirkungen verbunden sind. Indirekte Einflusswege wären jedoch auch hier eine Alternative, falls sich andere Behandlungswege als unwirksam oder nicht praktikabel herausstellen (Golde, 2006). Weiterhin scheint auch eine Behandlung mit einer Amyloid- β Immuntherapie möglich, das heißt ein Einfluss auf Amyloid- β Ablagerungen mittels einer Immunreaktion auf Amyloid- β 42. Während der erste Testlauf aufgrund von Meningoenzephalitis als Nebenwirkung auf die Impfung bei 6% der Testpersonen abgebrochen werden musste, wurde der Impfstoff entsprechend angepasst und wird getestet (Citron, 2004; Golde, 2006).

In Hinblick auf die **Tau und Fibrillen Hypothese** gibt es ebenfalls Rationale für die AD Behandlung, auch wenn diese im Vergleich zu den Amyloid-Strategien in der Entwicklung noch weiter zurück sind und erst in den letzten Jahren mehr Aufmerksamkeit bekommen haben.

Dennoch werden auch hier Behandlungsmethoden entwickelt und getestet, die an der Tau Produktion mittels Genstilllegung, der Veränderung der Tau Ablagerungen mittels kleiner molekularer Inhibitoren, der Veränderung der Tau Phosphorylierung mittels Kinase-Inhibitoren oder an Tau-Begleitstoffen ansetzen (Citron, 2004; Golde, 2006).

Obwohl die beschriebenen Methoden nur einen stark verkürzten Abriss der medikamentösen Behandlung der AD darstellen, zeigt sich die Komplexität und die noch bevorstehende Forschungsaufgabe. Aufgrund vieler gescheiterter Studien findet allgemein zu wenig Forschung in dem Bereich statt (Cummings et al., 2016). Durch ein besseres Verständnis der AD Pathologie und den Krankheitsprozessen, werden jedoch neue, erfolgversprechendere Behandlungsmethoden erhofft (Golde, 2006). In diesem Zusammenhang bietet die präklinische Phase, welche das Untersuchen von Risikogruppen für die AD beinhaltet, eine entscheidende Informationsquelle. Dieses Potenzial soll im folgenden Kapitel genauer beleuchtet werden.

1.2 Das Potential der Frühdiagnose

Ein Grund für den limitierten Behandlungserfolg der AD ist die Tatsache, dass diese erst im symptomatischen Stadium eingesetzt werden kann, da eine ausreichende Diagnosestellung vorher noch nicht möglich ist. Wie von Braak & Braak (1991) beschrieben, sind die pathologischen Prozesse zu diesem Zeitpunkt jedoch bereits fortgeschritten. Das bedeutet, selbst wenn krankheitsmodifizierende Behandlungsoptionen in naher Zukunft zugelassen werden, können diese möglicherweise zwar eine weitere Ausbreitung eindämmen, nicht aber bereits geschädigte Regionen rehabilitieren (Zamrini, De Santi, & Tolar, 2004). Zwar gibt es bisher keinen Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen einem möglichst frühzeitigen Behandlungsbeginn der AChE-Hemmer innerhalb der leichten Demenzphase und einem besseren Behandlungserfolg (Winblad et al., 2006). Eine Eindosierung im präklinischen Stadium könnte den Behandlungserfolg jedoch möglicherweise erhöhen (R. A. Sperling et al., 2011). Das große Potential dieser präklinischen Phase als möglicher idealer Behandlungszeitpunkt zeigt sich zudem durch die Tatsache, dass ein Verzögern des AD Ausbruchs um fünf Jahre die Anzahl der Erkrankten um 57% reduzieren und die Kosten für das Gesundheitssystem um knapp die Hälfte auf geschätzte 344 Millionen Dollar reduzieren könnte (R. A. Sperling et al., 2011).

Ein idealer Marker für die präklinische Diagnose müsste sensitiv für früheste kognitive oder biologische Veränderungen sein und sollte in der Lage sein, die frühe AD von gesunden Personen und anderen neuronalen beziehungsweise psychiatrischen Erkrankungen mit ähnlichem klinischen Bild (z.B. Parkinson, Depressionen) zu unterscheiden. Zudem sollte er eine robuste Test-Retest Reliabilität aufweisen, leicht und schnell durchführbar sowie kostengünstig sein (Nestor, Scheltens, & Hodges, 2004).

Hinsichtlich der Erforschung solch präklinischer Marker, spielen vor allem longitudinale Studien an verschiedenen Risikogruppen der AD eine entscheidende Rolle. Auf diese Weise konnten bereits einige Fortschritte erzielt werden, welche im Folgenden kurz skizziert werden.

1.2.1 Die präklinische Phase als Chance

Zur Vereinheitlichung von Studien hat die internationale Arbeitsgruppe des „National Institute on Aging-Alzheimer’s Association“ eine Unterteilung der präklinischen Phase für Forschungszwecke definiert (R. A. Sperling et al., 2011). Hierbei wird von drei aufeinanderfolgenden präklinischen Phasen ausgegangen. Die erste Phase ist die der „asymptomatischen zerebralen Amyloidosis“, welche durch die verringerte Konzentration von Amyloid- β in der Zerebrospinalflüssigkeit (CSF, aus dem Englischen Cerebrospinal Fluid) und einer erhöhten Kontrastmittelretention in der PET Amyloid Bildgebung gekennzeichnet ist. Andere Hinweise auf zerebrale Unterschiede oder neurodegenerative Prozesse liegen nicht vor (R. Sperling, Mormino, & Johnson, 2014; R. A. Sperling et al., 2011).

Die zweite Phase ist die der „Amyloidosis und Neurodegeneration“, welche neben der Amyloid-Positivität noch weitere Zeichen neuronaler Schädigungen aufweist. Dazu gehören ein erhöhtes CSF Level des Gesamt-Tau oder Phosphorylierten-Tau, ein Hypometabolismus in typischen AD Regionen, eine kortikale Ausdünnung, der Verlust der grauen Substanz oder eine hippokampale Atrophie im MRT. Die dritte präklinische Phase „Amyloidosis, Neurodegeneration und subtiler kognitiver Abbau“ zeichnet sich zusätzlich zudem durch das Vorliegen unterschwelliger kognitiver Einbußen aus. Diese Phase gilt Eintritt zum MCI (R. Sperling et al., 2014; R. A. Sperling et al., 2011).

Eine Studie, welche 311 gesunde ältere Probanden an Hand der CSF Konzentrationen (Amyloid und Tau) sowie eines Gedächtniswerts den drei präklinischen Phasen zuordnete, fand eine Verteilung von 41% Gesunden, 15% in Phase 1, 12% in Phase 2, 4% in Phase 3 und 14% nicht zuordnenbarer Probanden (Vos et al., 2013). Anhand einer 5-jährigen Progressionsrate konnte

die Relevanz der präklinischen Phasen bestätigt werden. Während die Progressionsrate bei Gesunden bei 2% lag, war diese in Phase 1 bei 11%, in Phase 2 bei 26% und in Phase 3 bei 56%. Zudem war die Mortalitätsrate für alle Probanden in präklinischen Stadien verglichen mit Probanden im „gesunden“ Stadium erhöht (Vos et al., 2013).

Das Nutzen dieser präklinischen Phase als idealen Diagnose- und Behandlungszeitpunkt könnte den Behandlungserfolg demnach enorm erhöhen.

Das einzige in vivo Fenster in der präklinischen Phase scheinen zum jetzigen Zeitpunkt die sogenannten Biomarker zu bieten (Jack & Holtzman, 2013), die aus diesem Grund den Forschungsschwerpunkt in Hinblick auf die Frühdiagnose darstellen. In den letzten Jahren hat es diesbezüglich eine deutliche Zunahme an Studien gegeben, in denen eine Vielzahl an möglichen Biomarkern vorgeschlagen wurden. An dieser Stelle soll lediglich ein kurzer Überblick gegeben werden. Die Biomarker für die AD lassen sich grob in vier Klassen unterteilen: genetische, neuropsychologische, biochemische und bildgebende Biomarker (DeKosky & Marek, 2003).

Wie im Übersichtskapitel zur AD (Kapitel 1.1) dargestellt, ist die Erkrankung multifaktoriell. Aufgrund dessen ist davon auszugehen, dass auch in Zukunft kein einzelner Biomarker ausreichen wird, sondern der Erfolg vielmehr von einer sinnvollen und effektiven Kombination mehrerer Faktoren abhängt (DeKosky & Marek, 2003). Zu den bekanntesten Biomarkern zählt bisher zum einen das bereits erwähnte *APOE* im Bereich der genetischen Marker (DeKosky & Marek, 2003) und im Bereich der biochemischen Markern das verringerte Amyloid- β 42 Level sowie die erhöhten total-Tau und phosphorylierten-Tau Levels (DeKosky & Marek, 2003; El Kadmiri, Said, Slassi, El Moutawakil, & Nadifi, 2017; Jack & Holtzman, 2013). Diese CSF Marker werden durch bildgebende Biomarker in der Darstellung des Amyloids und der Neurodegeneration (Tau) unterstützt. Im Bereich des Amyloid ist dies mittels PIB-PET möglich, im Bereich des Tau mittels einer Atrophie im strukturellen MRI oder einem Hypometabolismus im FDG-PET (Jack & Holtzman, 2013). Während die Amyloid Marker AD spezifisch sind, ist dies bei den neurodegenerativen Markern nicht der Fall. Während diese Marker bereits in der Diagnose der AD eingesetzt werden, konnte gezeigt werden, dass diese auch bereits in präklinischen Phasen erkennbar sind (Schott et al., 2006). Trotz der relativen Akzeptanz dieser Marker, sind diese auch in der Kombination als alleinige Diagnosemittel nicht ausreichend, zudem ist die Untersuchung mit PET invasiv und kostenintensiv, sodass die Suche nach immer neuen verlässlichen Biomarkern anhält (DeKosky & Marek, 2003).

Zusätzlich zu den in der Diagnostik angewendeten Kurzscreenings werden auch neuropsychologische Verfahren als mögliche Marker diskutiert. Neben dem großen Bereich der Gedächtnisfunktionen rücken immer mehr auch andere früh betroffene kognitive Domänen in den Vordergrund (Amieva et al., 2004). Vor allem der Bereich der exekutiven Funktionen scheint eine zentrale Rolle in der präklinischen Phase einzunehmen (P. Chen et al., 2001; Elias et al., 2000; Gomar, Bobes-Bascaran, Conejero-Goldberg, Davies, & Goldberg, 2011; Johnson, Storandt, Morris, & Galvin, 2009; Nestor et al., 2004). Ein dabei entscheidender Test ist der Trail Making Test, der sowohl klinisch (als Teil des CERAD) als auch zu Forschungszwecken häufig zum Erfassen exekutiver Funktionen eingesetzt wird (P. Chen et al., 2001; Gomar et al., 2011; Johnson et al., 2009; Morris et al., 1988; Nestor et al., 2004). Der TMT wird in Papierform bearbeitet und besteht aus zwei Teilen, dem TMT-A, der das aufsteigende Verbinden von Zahlen (1-25) beinhaltet und dem TMT-B, welcher das abwechselnde Verbinden von Zahlen und Buchstaben (1-A-2-B... 13-L) erfordert. Während beide Teilaufgaben motorische Geschwindigkeit und visuelles Scannen messen, benötigt die Testperson für die erfolgreiche Durchführung des TMT-B zusätzliche Fähigkeiten wie kognitive Flexibilität, Arbeitsgedächtnis, set-shifting und inhibitorische Funktionen (Arbuthnott & Frank, 2000; Crowe, 1998; Gaudino, Geisler, & Squires, 1995; Kortte, Horner, & Windham, 2002; Miner & Ferraro, 1998; Misdraji & Gass, 2010; Salthouse, 2011; Sanchez-Cubillo et al., 2009; Stuss et al., 2001). Der TMT gilt mit einem Test-Retest Koeffizienten von $r = .79$ für TMT-A und $r = .89$ für TMT-B (Dikmen, Heaton, Grant, & Temkin, 1999) als reliables Maß. Auch die Validität konnte durch die hohe Korrelation mit anderen exekutiven Aufgaben wie dem Wisconsin Card Sorting Task, set-shifting- oder GoNoGo-Aufgaben (Arbuthnott & Frank, 2000; Kortte et al., 2002; Langenecker, Zubieta, A Young, Akil, & A Nielson, 2007; Miskin et al., 2016) bestätigt werden. Entscheidend für die Funktion als potentiellen Prädiktor sind jedoch vor allem die Studien, welche eine besondere Rolle des TMT in der Vorhersage einer möglichen AD beschreiben (P. Chen et al., 2001; Ewers et al., 2010; Gomar et al., 2011; Nestor et al., 2004). Präklinische AD Patienten, welche innerhalb von eineinhalb Jahren nach einer Verlaufsmessung eine AD entwickelten, zeigten zwischen 15 kognitiven Tests den größten Leistungsabbau verglichen zur Baseline-Messung (zwei Jahre vorher) während des TMT-B (P. Chen et al., 2001). Zudem konnte gezeigt werden, dass der TMT-B zusammen mit den Alltagsfähigkeiten 50% der prädiktiven Varianz in der Konversion von MCI zu AD erklärte und damit mehr als alle anderen Biomarker(-Kombinationen) in dieser Studie (Gomar et al., 2011).

Neben rein kognitiven Biomarkern hat die funktionelle Bildgebung (vor allem mittels fMRT) während der Bearbeitung von verschiedenen kognitiven Aufgaben zunehmend an Bedeutung gewonnen. Grund dafür sind unter anderem Befunde darüber, dass funktionelle Unterschiede noch vor subtilen Auffälligkeiten in kognitiven Tests erkennbar sind, da synaptische Fehlfunktionen dem volumetrischen Verlust vorausgehen (Hinrichs, Singh, Xu, & Johnson, 2011; R. A. Sperling et al., 2011). Zudem konnte gezeigt werden, dass aufgabenbezogene Gehirnaktivität geeignet ist, um frühe Unterschiede und den Verlauf der Erkrankung zu erfassen (Yamasaki, Muranaka, Kaseda, Mimori, & Tobimatsu, 2012). Neben den typischen Regionen der AD (z.B. Hippokampus, medialer temporaler Kortex), ist der präfrontale Kortex (PFC) immer mehr in den Fokus geraten, da dieser nicht nur in AD Patienten sondern auch bereits in präklinischen Phasen Veränderungen aufzuweisen scheint (Elgh, Larsson, Eriksson, & Nyberg, 2003; Fallgatter et al., 1997; Grady et al., 1993; Rasmusson, Zonderman, Kawas, & Resnick, 1998; Richter, Herrmann, Ehli, Plichta, & Fallgatter, 2007). Dies ist in Übereinstimmung mit den oben beschriebenen früh betroffenen Einschränkungen exekutiver Funktionen, da der PFC hierfür unabdinglich ist (Dove, Pollmann, Schubert, Wiggins, & von Cramon, 2000; Petrides, 2005). Die präklinischen Unterschiede in frontaler Gehirnaktivierung sind möglicherweise durch die enge Verbindung des PFC mit der hippocampalen Formation und dem entorhinalen Kortex zu erklären (Preston & Eichenbaum, 2013).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die präklinische Phase zentral für eine frühestmögliche Diagnosestellung ist. Darüber hinaus ist diese Phase für das Verstehen der zugrundeliegenden pathologischen Prozesse von Bedeutung und könnte dadurch die Entwicklung effektiver Behandlungsoptionen ermöglichen. Neben den bereits etablierten Biomarkern, welche für eine valide, präklinische Diagnosestellung noch nicht ausreichen, ist die Entwicklung weiterer Früherkennungsmarker von großer Bedeutung. In diesem Hinblick spielen die exekutiven Funktionen mit dem TMT und die funktionelle Bildgebung des frontalen Kortex aus den erläuterten Gründen eine wichtige Rolle

1.2.2 Funktionale Unterschiede von gesundem und pathologischem Altern

Eine Schwierigkeit bei der Interpretation präklinischer Unterschiede in der funktionellen Gehirnaktivierung ist die Differenzierung zwischen frühpathologischen und gesunden Alterungsprozessen. Ein Übersichtsartikel sieht beispielsweise die PFC Unterschiede eher als normalen Alterungsprozess unabhängig von dementiellen Prozessen (Jagust, 2013). Dies

betont die Wichtigkeit, normale und pathologische Alterungsprozesse zu unterscheiden. Eine Vielzahl an Theorien versuchen aus diesem Grund typische Aktivierungsmuster in älteren Probanden beziehungsweise AD Patienten zusammenzufassen, um dahinter liegende Prozesse zu verstehen.

Vor der Zusammenfassung einiger wichtiger Alterungsmodelle sollen ein paar zentrale Begrifflichkeiten erläutert werden.

Der Begriff der **kognitiven Reserve** beschreibt den aktiven Prozess, mit dem das Gehirn versucht neuronale Schädigungen zu bewältigen. Er steht im Gegensatz zur passiven Gehirn Reserve, bei der funktionale Defizite nach einem festgelegten Schwellenwert der Schädigung eintreten. Die kognitive Reserve wird in zwei Prozesse unterteilt, die neuronale Reserve und die neuronale Kompensation (R. Martins, Joannette, & Monchi, 2015; Stern, 2002, 2009).

Die **neuronale Reserve** bezeichnet die interindividuelle Variabilität von Gehirnetzwerken oder kognitiven Prozessen, welche für eine erfolgreiche Aufgabendurchführung im gesunden Gehirn verantwortlich sind. Eine Person, dessen Netzwerke effektiver oder flexibler sind beziehungsweise eine größere Kapazität haben, können neuropathologischen Störungen effektiver entgegen wirken (R. Martins et al., 2015; Stern, 2002, 2009). Ein Beispiel dafür ist das **Modell der sigmoidalen Beziehung** zwischen dem regionalen zerebralen Blutfluss (rCBF aus dem Englischen „regional cerebral blood flow“) und einer Funktion aus Aufgabenschwierigkeit mit individueller Testleistung (Prvulovic, Van de Ven, Sack, Maurer, & Linden, 2005; Rapoport & Grady, 1993). Dieses Modell erläutert die Unterschiede zwischen gesunden Probanden und AD Patienten anhand von Auswirkung der neuronalen Schädigung auf die Gehirn-Antwortkurve. In frühen Krankheitsstadien verschiebt sich der Zeitpunkt des Anstiegs der AD Kurve nach rechts, was das reduzierte rCBF Level der AD Patienten während Ruhemessungen oder Kontrollbedingung widerspiegelt. Aus diesem Grund müssen AD Patienten einen höheren rCBF Anstieg bewerkstelligen, um ein vergleichbares Leistungsniveau zu erzielen. Im weiteren Verlauf reduziert sich jedoch bei den AD Patienten die maximale Aktivierungskapazität des Gehirns, sodass ein Beibehalten des Leistungsniveaus nicht mehr möglich ist und sich der rCBF Anstieg reduziert (Prvulovic et al., 2005; Rapoport & Grady, 1993). Dieses Modell wird vergleichsweise genutzt, um Unterschiede zwischen jungen und älteren Probanden (gesundes Altern) zu erklären (Grady, 2008; Rypma, Eldreth, & Rebbechi, 2007).

Der zweite Prozess der kognitiven Reserve nämlich die **neuronale Kompensation** hingegen bezeichnet die interindividuelle Variabilität hinsichtlich der Fähigkeit neuropathologische Störungen von Standard Netzwerken durch den Einsatz alternativer Netzwerke zu kompensieren, sodass die Leistungsfähigkeit erhalten oder sogar verbessert werden kann (R. Martins et al., 2015; Stern, 2002, 2009). Demnach wird von Kompensation gesprochen, wenn beispielsweise ältere Probanden im Vergleich zu jüngeren zusätzliche Regionen aktivieren, während die Leistung auf Verhaltensebene entweder gleichbleibend (nicht-selektive Kompensation) oder idealerweise mit der aufgabenbezogenen Gehirnaktivierung korreliert (Grady, 2008).

Das zentrale Modell der neuronalen Kompensation ist das sogenannte „Hemispheric Asymmetry Reduction in Older Adults“ - Modell (HAROLD). Das **HAROLD-Modell** hypothesisiert, dass PFC-Lateralisierungsunterschiede junger Probanden oftmals mit steigendem Alter durch zunehmend bilaterale PFC-Aktivierung substituiert werden, was in vielen kognitiven Bereichen gezeigt werden konnte (Cabeza, 2001, 2002; Cabeza, Anderson, Locantore, & McIntosh, 2002; Cabeza et al., 2004; Dolcos, Rice, & Cabeza, 2002). Andere deuten dies als geringere Spezifität der Aktivierung in älteren Probanden beziehungsweise als Entdifferenzierung von rekrutierten Gehirnregionen (Park, Polk, Mikels, Taylor, & Marshuetz, 2001). Eine Studie mit älteren Probanden, welche hinsichtlich ihrer kognitiven Leistung in hohe und niedrige Performer aufgeteilt wurden, zeigte jedoch, dass die Rekrutierung der kontralateralen Hemisphäre lediglich in den hohen Performern der Fall war. Aufgrund dessen wird diese bilaterale Aktivierung als Kompensationsmechanismus gedeutet und scheint somit mehr als lediglich eine entdifferenzierte Rekrutierung von Gehirnregionen zu sein (Cabeza et al., 2002).

Eine weitere Hypothese, welche sowohl mit der neuronalen Reserve als auch mit der neuronalen Kompensation verknüpft werden kann, ist die „Compensation-related Utilization of neural circuits Hypothesis“ (**CRUNCH**). Diese versucht, die oftmals beschriebene PFC Überaktivität in älteren Probanden zu erklären (Reuter-Lorenz & Cappell, 2008). Die CRUNCH sieht die Überaktivität in älteren Probanden als Resultat steigender Aufgabenschwierigkeit, wofür ältere Probanden aufgrund des altersbedingten Abbaus in neuronaler Verarbeitung und sinkender Effektivität mehr Ressourcen benötigen als jüngere Probanden. Demnach zeigt diese Gruppe bereits bei geringerer Aufgabenschwierigkeit einen Mehrbedarf an Ressourcen verglichen mit jüngeren Probanden (R. Martins et al., 2015; Reuter-Lorenz & Cappell, 2008).

Dieser Mehrbedarf der älteren Probanden kann entweder durch eine stärkere Aktivierung aufgabenspezifischer Regionen (neuronal Reserve) oder durch die zusätzliche Aktivierung alternativer Regionen (neuronal Kompensation) erfolgen (R. Martins et al., 2015). Da dies bei älteren Probanden bereits bei geringerer Aufgabenschwierigkeit der Fall zu sein scheint, führt dies schneller zu einem Deckeneffekt, das heißt das Ressourcenlimit der kortikalen Region ist erreicht, was zur Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit führen kann. Der Punkt an dem das Maximum an Kapazität erreicht ist, wird auch der „crunch“ Punkt genannt, da die Gehirnaktivierung bei weiter steigender Aufgabenschwierigkeit ein Plateau erreicht oder sogar abnimmt (R. Martins et al., 2015; Reuter-Lorenz & Cappell, 2008).

Eine weitere Hypothese, welche ebenfalls versucht kompensatorische Prozesse zu erklären, ist die **„Temporal Hypothesis for Compensation“ (THC)**, die sich weniger mit der Frage beschäftigt, welche Regionen eine Rolle spielen als mit der Frage wann diese Regionen aktiv sind, um Defizite in älteren Probanden zu kompensieren (R. Martins et al., 2015). Sie beinhaltet drei Annahmen: 1. Ältere Probanden zeigen verglichen mit jüngeren eine altersbedingte Verzögerung in der Aktivierung des PFC 2. Ältere Probanden wechseln von proaktiven zu reaktiven Kontrollstrategien wenn die Aufgabenschwierigkeit ressourcenfordernde exekutive Kontrollprozesse verlangt. 3. Dieser Strategiewechsel der Gehirnaktivierung ermöglicht ein Beibehalten des Funktionsniveaus, was jedoch auf Kosten der Geschwindigkeit geht (R. Martins et al., 2015).

Um möglichst viele dieser unterschiedlichen Befunde und Einflüsse zusammenzufassen wurde die **„Scaffolding Theory of Aging and Cognition“ (STAC)** entwickelt, welche ein konzeptuelles, dynamisches Modell ist, um unterschiedliche kognitive Leistungsniveaus zu erklären. Diese kommen aufgrund von individuellen nachteiligen und kompensatorischen neuronalen Prozessen zustande (Park & Reuter-Lorenz, 2009). Nachteilige Alterseffekte (neuronal Degradierung) basieren auf neuronalen Herausforderungen (strukturelle Änderungen wie Atrophie) und funktionalem Abbau (z.B. verringerte Spezifität). Diese bestimmen das kognitive Funktionsniveau im Zusammenspiel mit vorteilhaften Prozessen (kompensatorisches Grundgerüst, „compensatory scaffolding“), welche versuchen der Degradierung entgegen zu wirken. Dies beinhaltet eine Art positiver Plastizität zum Beispiel durch die Rekrutierung zusätzlicher neuronaler Netzwerke (Park & Reuter-Lorenz, 2009). Das ursprüngliche Modell wurde durch eine revidierte Version (STAC-r) erweitert, welche zwei zusätzliche Einflussfaktoren berücksichtigt. Das kompensatorische Grundgerüst kann durch bewusste

Interventionen wie einen gesunden Lebensstil verbessert (Anreicherung neuronaler Ressourcen) aber ebenso auch durch negative Einflüsse wie Stress oder das *APOE* ϵ 4-Allel verschlechtert (Abbau neuronaler Ressourcen) werden (Reuter-Lorenz & Park, 2014).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Unterschiede in der PFC Aktivierung sowohl für gesunde als auch für pathologische Alterungsprozesse unterschiedliche Formen annehmen können. Eine Vielzahl an Theorien versucht, diese zu bündeln, zu ergründen und eine einheitliche Interpretation zu ermöglichen. Aufgrund dessen stellen die bestehenden Modelle eine wichtige Grundlage für das bessere Verständnis von gesunden und pathologischen Alterungsprozessen auf der Suche nach verlässlichen Frühdiagnose- und Behandlungsoptionen dar.

1.2.3 Die funktionelle Nahinfrarot Spektroskopie

Eine Grundvoraussetzung für eine verlässliche aber gleichzeitig auch praktikable Frühdiagnose Methode ist die einfache, nicht-invasive und kostengünstige Umsetzung, sodass eine routinemäßige Untersuchung im Verlauf möglich wäre (DeKosky & Marek, 2003). Ein Messinstrument, das diese Grundvoraussetzungen erfüllt ist die Nahinfrarot Spektroskopie (NIRS), eine optische Bildgebungsmethode welche im Folgenden kompakt vorgestellt werden soll.

Der Wirkmechanismus der NIRS basiert auf drei physikalischen Grundprinzipien.

Erstens dem Prinzip der Neurovaskulären Kopplung, welche sich auf den Zusammenhang zwischen lokaler neuronaler Aktivität und damit verbundenen Veränderungen im rCBF bezieht. Der Glukosebedarf der neuronalen Zellen im Rahmen der Informationsverarbeitung löst einen Metabolismus zu dessen Generierung aus, der Sauerstoff benötigt. Dieser ständige Bedarf an Glukose und Sauerstoff wird durch den rCBF als kontinuierlichen Lieferanten gedeckt. Während neuronaler Aktivierung steigt der Glukose- und Sauerstoffverbrauch, sodass auch der rCBF zunimmt. Dies geschieht möglicherweise durch bestimmte Nervenzellen, die einen Einfluss auf den Gefäßdurchmesser nehmen können (Gordon, Mulligan, & MacVicar, 2007; Pasley & Freeman, 2008).

Das zweite physikalische Prinzip auf welchem NIRS aufbaut, ist die Transparenz von menschlichem Gewebe für nahinfrarotes Licht. Aus diesem Grund können am Schädel ausgesandte Photonen durch einen Großteil des Gewebes dringen und werden dort entweder absorbiert oder zerstreut. Da ein vorhersehbarer Teil der Photonen einem ellipsenförmigen

Pfad zurück an die Haut-Oberfläche folgt, ist eine Messung dieser Photonen mittels Photodetektoren außerhalb des Schädels möglich (S. C. Bunce, Izzetoglu, Izzetoglu, Onaral, & Pourrezaei, 2006).

Das dritte Grundprinzip beinhaltet das charakteristische Absorptionsspektrum von Hämoglobin in einem bestimmten Wellenlängenbereich zwischen 650 und 950nm (Obrig & Villringer, 2003). Grund dafür ist die Tatsache, dass Wasser, der Hauptbestandteil des menschlichen Gewebes, in diesem Bereich wenig Energie absorbiert. Die Chromophore HHb (desoxygeniertes beziehungsweise sauerstoffarmes Hämoglobin) und O₂Hb (oxygeniertes beziehungsweise sauerstoffreiches Hämoglobin) absorbieren eine bestimmte Menge an Energie in diesem Bereich, weshalb man ihn auch das „optische Fenster“ nennt. In Wellenlängenbereichen, die eine maximale Absorptionsmenge von HHb und O₂Hb gewährleisten, führen Änderungen in der Chromophoren-Konzentration gleichzeitig zu einer veränderten Anzahl an Photonen außerhalb des Schädels. Diese Lichtintensität kann gemessen und mittels einer modifizierten Version des Beer-Lambeer'schen Gesetzes, welches eine empirische Beschreibung der Intensitätsabschwächung von Strahlung in stark streuenden Substanzen beinhaltet, quantifiziert werden (S. C. Bunce et al., 2006). Auf diese Weise können relative Unterschiede in der Konzentration von HHb und O₂Hb während kognitiver Aktivierung erfasst werden.

Basierend auf diesen Prinzipien misst die NIRS die sogenannte hämodynamische Antwort, das heißt das Ergebnis der neurovaskulären Kopplung und somit Unterschiede in der Gehirn Oxygenierung. Der Sauerstoffanstieg in einer aktivierten Region übersteigt typischerweise den lokalen Bedarf, sodass es zu einem kurzzeitigen Sauerstoff-Überschuss kommt und somit einer Zunahme an O₂Hb und einer Abnahme an HHb (S. C. Bunce et al., 2006). Der Verlauf der hämodynamischen Antwort der NIRS nimmt dabei einen vergleichbaren Verlauf, an wie die „blood-oxygenation level dependent“ (BOLD) hämodynamische Antwortfunktion im fMRT. Nach dem Beginn der Stimulation erfolgt nach einer Latenzzeit von 1-2 Sekunden („initial dip“) der Beginn des rCBF Anstiegs, mit einem Maximum nach ungefähr 6-8 Sekunden und einer Gesamt Antwortzeit von 12-15 Sekunden, gefolgt von einem Post-Stimulus Abfall.

Die kontinuierliche Wellenmethode („continuous wave“) zur Erhebung der Gehirn Oxygenierung mittels NIRS erfasst den Amplitudenabfall des einfallenden Lichtes. Hierzu wird kontinuierlich Licht ins Gewebe gesendet und die Absorption von O₂Hb und HHb im Verhältnis zum bekannten Absorptionsspektrum von Wasser gemessen (S. C. Bunce et al., 2006;

Scholkmann et al., 2014). Das Hitachi ETG-4000 System (Hitachi Medical Corporation, Japan) sendet mit dieser Methode zwei verschiedene Wellenlängenbereiche (695 +/- 20 nm und 830 +/- 20nm) mittels am Kopf befestigter Emitter in den Schädel. Die Wellenlängen wurden so gewählt, dass das Nebensprech-Verhältnis („cross-talk“) minimiert und die Trennschärfe maximiert wird. Während der geringere Bereich für die Erhebung der HHb Konzentration zuständig ist, bezieht sich das höhere Spektrum vornehmlich auf das O₂Hb (Uludag, Steinbrink, Villringer, & Obrig, 2004).

Das System erreicht damit eine temporale Auflösung von 10 Hertz (Hz; 10 Zeitpunkte pro Sekunde) und eine räumliche Auflösung von ca. 1cm². Die Eindringtiefe beträgt ungefähr 1,5cm und ermöglicht somit die Erfassung kortikaler Regionen (S. C. Bunce et al., 2006; Strangman, Boas, & Sutton, 2002). Die temporale Auflösung von NIRS ist damit geringer als bei EEG Messungen aber höher als im fMRT, während es bei der räumlichen Auflösung vice versa der Fall ist (Strangman et al., 2002).

Studien konnten zeigen, dass der tatsächliche Verlauf der NIRS den Erwartungen und der BOLD Antwortkurve entspricht und damit die Validität der funktionellen NIRS (fNIRS) für das Erheben der Gehirnoxygenierung bestätigen (Huppert, Hoge, Diamond, Franceschini, & Boas, 2006; Obrig & Villringer, 2003; Plichta, Heinzl, Ehlis, Pauli, & Fallgatter, 2007). Ebenso konnte auch die Reliabilität der fNIRS Messungen belegt werden. Eine Studie untersuchte beispielsweise die Test-Retest Reliabilität während einer visuellen Stimulation und zeigte eine hohe Reproduzierbarkeit von 80% für O₂Hb und eine moderate für HHb mit 67%. Vor allem für O₂Hb bestand zu dem eine Überlappung der Regionen mit hohem Oxygenierungsanstieg von 96% (Plichta et al., 2006). Dies wurde durch eine kognitive Langzeitstudie (Dauer ein Jahr) bestätigt. Es konnten akzeptable Ergebnisse für das Kurz- und Langzeit-Intervall auf Cluster- und Gruppenlevel gefunden werden (Schecklmann, Ehlis, Plichta, & Fallgatter, 2008).

Daneben sprechen einige weitere Vorteile für den Gebrauch der Methode vor allem hinsichtlich der Suche nach einer Frühdiagnose Methode. Zum einen sind die Messungen mit fNIRS schnell und einfach durchführbar. Versuchspersonen können dabei in einer natürlichen und ruhigen Testumgebung verbleiben. Da das NIRS System transportfähig ist, wäre sogar eine Durchführung bei bettlägerigen Patienten möglich, beispielsweise zur Verlaufsmessung im fortgeschrittenen AD Stadium. Die Anwendbarkeit in AD Patienten konnte bereits in einigen fNIRS Studien gezeigt werden (Fallgatter et al., 1997; Herrmann, Langer, Jacob, Ehlis, & Fallgatter, 2008; Zeller, Herrmann, Ehlis, Polak, & Fallgatter, 2010). Viele ältere Probanden

besitzen Metallteile im Körper wie zum Beispiel Herzschrittmacher, was eine Messung mit fMRT unmöglich macht, für fNIRS aber keinerlei Probleme darstellt. Zudem ist die Testdurchführung kostengünstig, sicher, benötigt keine aufwendige Vorbereitung und ist nebenwirkungsarm (Plichta et al., 2006). Dies sind Grundvoraussetzungen für das Erheben von großen Stichproben beziehungsweise für den Routineeinsatz. Dazu kommt die relative Unanfälligkeit für Bewegung, sodass auch kognitive Aufgaben, welche Bewegungen provozieren, umsetzbar sind. Ein Beispiel dafür ist der TMT, welcher mit Papier und Stift durchgeführt wird und visuelles Scannen erfordert (Shibuya-Tayoshi et al., 2007). Auch die Kombinierbarkeit mit anderen Methoden wie dem EEG könnte in Hinblick auf die Tatsache, dass die Frühdiagnose der AD die Kombination mehrerer Methoden bedarf, vorteilhaft sein (Ehlis et al., 2009).

Einschränkungen hinsichtlich der Nutzung von fNIRS sind zum einen die geringe Eindringtiefe, sodass lediglich kortikale Regionen unmittelbar unterhalb der Schädeldecke erfasst werden können. Kortikale Regionen wie die hippocampale Formation können mit fNIRS nicht erreicht werden (S. C. Bunce et al., 2006). Zudem variiert die Schädel-Kortex-Entfernung, sodass unterschiedliche Mengen der grauen Substanz vom fNIRS Signal erreicht werden, was die Sensitivität der Messung beeinflussen kann (Haeussinger et al., 2011). Die genaue Lokalisation der Oxygenierungsunterschiede ist aufgrund der begrenzten räumlichen Auflösung schwierig zu bestimmen (Custo et al., 2010; Cutini, Scatturin, & Zorzi, 2011), ist aber für eine grobe Aufteilung kortikaler Regionen ausreichend. Zudem konnte gezeigt werden, dass periphere Perfusionsfaktoren wie die Hautdurchblutung, Blutdruck und Hautleitfähigkeit das fNIRS Signal aufgrund eines höheren Signal-Rausch Verhältnisses beeinflussen können (Kirilina et al., 2012; Takahashi et al., 2011). Da besonders das O₂Hb-Signal betroffen scheint, wird die Auswertung beider Chromophore beziehungsweise eines kombinierten Wertes vor allem in frontalen Regionen empfohlen.

Trotz der genannten Einschränkungen bietet die fNIRS aufgrund der beschriebenen Messeigenschaften eine ideale Grundvoraussetzung als potentielle Frühdiagnosemethode, um potentielle Unterschiede hinsichtlich aufgabenbezogener Gehirn Oxygenierung zu erfassen.

1.3 Rational und Struktur der Dissertation

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Alzheimer Demenz von hoher gesellschaftlicher Relevanz ist, welche durch die alternde Bevölkerung weiter zunehmen wird. Aufgrund der

nicht vorhandenen krankheitsmodifizierenden Behandlungsoptionen ist die Forschung im Bereich der Früherkennung von hoher Bedeutung. Ziel ist es, damit das Verständnis hinsichtlich der AD Prozesse zu verbessern, um dies für die Festlegung verlässlicher Frühdiagnoserichtlinien zu verwenden und langfristig weitere Ansatzpunkte für die Entwicklung wirksamer Behandlungsoptionen zu erlangen. Das einzige in vivo Fenster in die präklinische Phase bieten derzeit die Biomarker (Jack & Holtzman, 2013), welche auf verschiedenen Ebenen entwickelt werden. Aufgrund der multifaktoriellen Natur der Erkrankung und allen damit verbundenen Mechanismen ist davon auszugehen, dass nur eine Kombination verschiedener Biomarker letztendlich erfolgsversprechend sein kann (DeKosky & Marek, 2003). Der prädiktive Wert bisher gängiger Marker scheint noch nicht ausreichend (Storandt, Grant, Miller, & Morris, 2002), sodass die Notwendigkeit für die Entwicklung weiterer Marker besteht. Von großer Bedeutung sind dahingehend gesunde Personen mit einem oder mehreren Risikofaktoren für die Entwicklung einer AD wie zum Beispiel das *APOE* ϵ 4-Allel oder das Vorliegen eines MCI. Im Rahmen der Untersuchung von bestimmten Risikogruppen ist die funktionelle Bildgebung als potentielle Früherkennungsmethode immer mehr in den Vordergrund getreten. Allerdings sind bisherige Bildgebungsmethoden oftmals aufwendig und teuer in der Durchführung (Zamrini et al., 2004), sodass ein Bedarf kostengünstigerer und leicht umsetzbarer Alternativen besteht (DeKosky & Marek, 2003). Dies ist zum einen für das Erheben großer Stichproben bei der Etablierung des Biomarkers von Nöten und im weiteren Verlauf für einen potentiell routinemäßigen Einsatz im Rahmen der Früherkennung. Eine Bildgebungsmethode, die diese Voraussetzungen erfüllt, ist fNIRS. Aufgrund der vielfältig gezeigten altersbedingten Unterschiede in der Gehirnaktivität haben vor allem der PFC und die damit eng verbundenen exekutiven Funktionen an Bedeutung gewonnen. Der TMT, als wichtiger exekutiver Test, konnte als potentieller Prädiktor identifiziert werden (P. Chen et al., 2001; Ewers et al., 2010; Gomar et al., 2011; Nestor et al., 2004). Da jedoch davon ausgegangen wird, dass neuronale Veränderungen vor kognitiven stattfinden (Hinrichs et al., 2011; R. A. Sperling et al., 2011), könnte die Implementierung dieses Tests für fNIRS eine wichtige Informationsquelle sein, um Oxygenierungsunterschiede in Risikogruppen zu untersuchen. Damit kann nicht nur ein Beitrag zum besseren Verständnis hinsichtlich frühpathologischer Prozesse geleistet werden, sondern zusätzlich gegebenenfalls die Grundlage für die Entwicklung eines neuen, vielversprechenden frühdiagnostischen Biomarkers gelegt werden.

Um dieses Potential zu untersuchen, wurden drei Studien durchgeführt. Im Rahmen einer Vorstudie sollte der TMT als möglicher Prädiktor für die Entwicklung einer AD zunächst für fNIRS implementiert werden. Zudem sollten prototypische PFC Oxygenierungsmuster junger und älterer gesunder Probanden mit einander verglichen werden, um die Mechanismen gesunder Alterungsprozesse aufdecken zu können. Das Unterscheiden von gesunden und pathologischen Alterungsprozessen ist für die Interpretation der gefundenen PFC Oxygenierungsunterschiede mit Hilfe der beschriebenen Modelle von zentraler Bedeutung.

Im Rahmen der Hauptstudie wurde auf diese Grundlage aufgebaut, indem die vorgeschlagene Implementierung angewendet wurde, um die PFC Oxygenierungsunterschiede von zweierlei Risikogruppen der AD zu untersuchen. Im ersten Teil der Hauptstudie wurden die PFC Oxygenierungsunterschiede mittels fNIRS während der Durchführung des TMT in der genetischen Risikogruppe der *APOE* ϵ 4-Allel-Träger im Vergleich zu den ϵ 2 und ϵ 3-Allel-Trägern untersucht.

Im zweiten Teil der Hauptstudie hingegen wurde auf dieselbe Weise die kognitive Risikogruppe der MCI Patienten mit gesunden Gleichaltrigen untersucht.

Während jede der drei Studien im Verlauf zunächst getrennt eingeleitet und diskutiert wird, werden alle Daten abschließend miteinander verglichen, um gewonnene Informationen zusammenzutragen und das generelle Potenzial der PFC fNIRS Messung während des TMT als möglichen Früherkennungsmechanismus zu diskutieren.

2 Vorstudie

Das vollständige Kapitel 2 sowie kurze Abschnitte in Einleitung (siehe Kapitel 1.2.1) und Diskussion (siehe Kapitel 5.4) wurden aus einem bereits veröffentlichten Artikel (Müller et al., 2014) entnommen. Es wurden lediglich Aktualisierungen beziehungsweise rudimentäre Anpassungen in der Darstellung vorgenommen, um den Lesefluss im Rahmen dieser Doktorarbeit zu optimieren. Das Einverständnis des Journals *Neuropsychologia*, in dem das Manuskript 2014 in Ausgabe 56 (Seite 271-279) veröffentlicht wurde, liegt vor (siehe Anhang 6.4).

2.1 Einleitung

Wie in Kapitel 1.2.1 zur Frühdiagnose beschrieben, ist der frontale Kortex früh im degenerativen Abbauprozess der AD betroffen und somit auch eine seiner zentralen Aufgaben, die Steuerung von exekutiven Funktionen. Damit gewinnt wie erwähnt auch der TMT als entscheidender Test für exekutive Funktionen eine zentrale Rolle, wenn es um die Früherkennung der AD geht. Um den TMT jedoch als Grundlage für die Suche nach physiologischen AD Biomarkern verwenden zu können, ist eine standardisierte Implementierung des Tests für die funktionelle Bildgebung ebenso von Belang wie Kenntnisse über die neuronalen Grundlagen bei jungen und gesunden älteren Probanden.

Dies ist jedoch aufgrund der, für die Anwendung von bildgebenden Verfahren, schwierigen Testeigenschaften bisher nicht ausreichend der Fall. Der TMT wird im Original in Papierform und unter Anwesenheit eines Testleiters durchgeführt, welcher Fehler umgehend korrigiert und die Reaktionszeit als wichtigste abhängige Variable misst (Armitage, 1946; Reitan, 1955).

Vorliegende fMRT Studien beispielsweise versuchten den TMT zu implementieren, indem sie die Antwortmodalitäten änderten, zusätzliche Antwortkomponenten hinzufügten, sich auf den TMT-B beschränkten oder motorische Aktivierung beinhalteten, was zu abweichenden Ergebnissen hinsichtlich der involvierten neuronalen Strukturen führte.

Moll und Kollegen (2002) implementierten eine verbale Version des TMT, bei der sieben Probanden während einer fMRT Messung die Zahlen bis 25 beziehungsweise Zahlen und Buchstaben abwechselnd aufzählten. Es zeigte sich eine links hemisphärisch betonte frontale Aktivierung des DLPFC (BA 6, 44, 46) sowie motorischer Regionen (BA 6, 32). Wie jedoch die Übersichtsarbeit von Kaemmerer & Riordan (2016) zeigt, sind die Ergebnisse für den Vergleich

der Verhaltensdaten des Standard TMT mit dem verbalen TMT uneinheitlich und das Erstellen von vergleichbaren Parallelversionen ist kaum realisierbar.

Zakzanis und Kollegen (2005) verwendeten einen Taststift mit dem gesunde Probanden während einer fMRT Messung zufällig auf dem Display verteilte Zahlen und Buchstaben verbinden sollten. Das zufällige Zuteilen von Zahlen gewährleistet im Gegensatz zum Original TMT nicht, dass die Linien sich bei korrekter Durchführung nicht überschneiden und erhöht damit unkontrollierbar die Schwierigkeit. Trotz verringerter Verhaltensdaten im Vergleich zum Original TMT, konnte in dieser Studie eine links hemisphärische Aktivierung des DLPFC sowie medialer frontaler Regionen gefunden werden.

Andere Studien (Allen, Owens, Fong, & Richards, 2011; Jacobson, Blanchard, Connolly, Cannon, & Garavan, 2011) implementierten eine mentale Version des TMT, bei der Zahlen und Buchstaben gedanklich verbunden werden sollten und das Erreichen des Zielkreises mittels eines Knopfdrucks signalisiert wurde. Beide Studien hatten demnach eine Änderung der Antwortmodalität zur Folge. In der Studie von Jacobsen (2011) wurde die korrekte Durchführung durch das Hinzufügen einer zusätzlichen Antwortkomponente überprüft, was jedoch im Gegenzug abermals die Schwierigkeit der Aufgabe erhöhte. Jede der drei Positionen eines schwarzen Quadrats an der Außenseite des jeweiligen Zielkreises erforderte das Betätigen eines anderen Knopfes. Gefunden wurde eine höhere Aktivierung des rechten inferior/ mittleren frontalen Kortexes sowie des rechten präzentralen Gyrus, des linken angularen Gyrus und des mittleren temporalen Gyrus während des TMT-B verglichen zum TMT-A. Allen und Kollegen (2011) kontrollierten die korrekte Durchführung der Aufgabe nicht und führten zudem nur den TMT-B durch (weder TMT-A noch eine Kontrollaufgabe). Die Ergebnisse zeigen dementsprechend hauptsächlich eine Aktivierung des dorsalen und ventralen visuellen Pfades sowie medialer prä-supplementärer Regionen.

Aufgrund der vielfältigen Implementierung des TMT für die fMRT-Anwendung, variieren die vorgestellten Studien hinsichtlich der involvierten Gehirnregionen.

Der Gebrauch von fNIRS birgt in diesem Zusammenhang Vorteile (aufrechte Körperhaltung, Reduktion der Hintergrundgeräusche und Bewegungsartefakte; siehe 1.2.3), was die bessere Implementierung von charakteristischen Eigenschaften des Standard TMT ermöglicht. Dennoch weisen einige der bestehenden fNIRS Studien methodologische Schwierigkeiten auf wie z.B. das Fehlen oder das fehlende Auswerten einer Kontrollaufgabe bzw. lediglich eine Durchführung des TMT-A, die Anwesenheit eines Testleiters, das pseudo-randomisierte

Anordnen der Kreise oder keine standardisierte Blocklänge. Nichtsdestotrotz zeigten diese Studien eine großflächige, bilaterale frontale Aktivierung vor allem während des TMT-B (Fujiki et al., 2013; Kubo et al., 2008; Nakahachi et al., 2010; Shibuya-Tayoshi et al., 2007; Weber, Lutschg, & Fahnenstich, 2004, 2005). Eine genauere Beschreibung der involvierten Regionen erfolgte lediglich in zwei der oben genannten Studien. Die erste beschrieb ventrolateral und dorsolaterale PFC Aktivierung für den TMT-A (Nakahachi et al., 2010) während die zweite bilaterale anterolaterale und zu geringerem Maße posteromediale PFC Aktivierung vor allem während des TMT-B (Kubo et al., 2008) angibt. Fujiki und Kollegen (2013) verglichen gesunde Kontrollprobanden mit schizophrenen Patienten und fanden bei Patienten eine Hypoaktivierung im linken medialen PFC sowie bilateral in der frontopolaren Region verglichen mit Kontrollprobanden vor allem während des TMT-B.

Eine andere fNIRS Studie berücksichtigte viele der oben beschriebenen methodologischen Schwierigkeiten und implementierte eine standardisiertere Version des TMT (Takeda, Notoya, Sunahara, & Inoue, 2011), allerdings wurden aufgrund des anderen Schwerpunkts der Studie involvierte Regionen nicht genauer beschrieben.

Alle oben dargestellten Studien konzentrieren sich auf die neuronalen Korrelate jüngerer Probanden. Hagen et al. (2014) untersuchte erstmals gesunde Probanden unterschiedlicher Altersgruppen mit dem TMT und fNIRS. Hierbei wurden der dlPFC und die Broca Region als entscheidend bei beiden Aufgaben gefunden, mit höheren Oxygenierungsunterschieden in der linken Hemisphäre. Hinsichtlich des Altersvergleichs konnte auf Verhaltensebene eine Neigung der älteren Probanden für eine erhöhte Bearbeitungszeit gefunden werden, was vergleichbar mit anderen Verhaltensstudien ist und als Resultat aus verschiedenen altersabhängigen Faktoren wie Aufmerksamkeitsdefiziten, mangelnder kognitiver Flexibilität und geringerer Verarbeitungsgeschwindigkeit gedeutet werden kann (Ashendorf et al., 2008; Drane, Yuspeh, Huthwaite, & Klingler, 2002; Rasmusson et al., 1998; Tombaugh, 2004). Zudem wurden unterschiedliche Aktivierungsmuster für jüngere und ältere Probanden beziehungsweise eine unspezifischere Aktivierung für ältere Probanden beschrieben, was auf eine mögliche Kompensationsnotwendigkeit älterer Probanden hindeuten könnte (Grady, 2008; Grady et al., 2010). Die Studie von Hagen und Kollegen (2014) bezog jedoch lediglich Probanden in der Altersspanne von 50-75 Jahre ein, welche mittels eines Mediansplits in zwei Gruppen aufgeteilt wurden, was in einer kleinen Stichprobe von sieben Probanden pro

Gruppe resultierte. Zudem wurde keine Kontrollaufgabe implementiert und der Testleiter war während der Messung anwesend, was die Gehirnaktivität beeinflusst haben könnte.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Diskussion über altersabhängige Veränderungen in kognitiver Leistung und den zugrunde liegenden neuronalen Mechanismen in vollem Gange ist, da dies von fundamentaler Bedeutung für das Verständnis pathologischer Alterungsprozesse ist. In diesem Zusammenhang spielen exekutive Funktionen eine zentrale Rolle. Der TMT als ein etabliertes Maß dieser kann dazu dienen, die Grundlagen weiter zu erforschen.

2.2 Ziel und Hypothesen

Ziel

a) Das erste Ziel dieser Vorstudie war es, zunächst eine standardisierte Implementierung des TMT für fNIRS als Basis für die Untersuchung neuronaler Korrelate beider Teilaufgaben in verschiedenen Populationen zu erzielen. Hierbei war unter anderem das Einbeziehen einer Kontrollaufgabe, das Erstellen paralleler Versionen, eine einheitliche Blocklänge und das Schaffen einer reizarmen Testumgebung entscheidend.

b) Daran anknüpfend bestand das zweite Ziel der Vorstudie darin, die frontale Kortex Aktivierung von jungen gesunden Probanden mit der von älteren gesunden Probanden während des TMT zu vergleichen. In Hinblick auf das Untersuchen von Risikogruppen der Alzheimer Demenz als mögliche Informationsquelle für einen Frühdiagnose-Phänotyp ist es von zentraler Bedeutung, ein gewisses Basiswissen über gesunde Alterungsprozesse zu haben. Nur so können pathologische beziehungsweise prä-pathologische Prozesse adäquat von gesunden Alterungsprozessen unterschieden werden. Insofern sollte die vorliegende Studie eine Erweiterung der vorläufigen Ergebnisse von Hagen und Kollegen (2014) darstellen, welche diese Prozesse bereits an einer kleinen, verhältnismäßig altershomogenen Stichprobe ($n = 14$) vor untersuchten.

Hypothesen

a) Die vorgeschlagene standardisierte Implementierung des TMT erweist sich als geeignet für die Umsetzung mit fNIRS:

- Die Schwierigkeitsabstufung der Teilaufgaben ist analog zum Standard TMT erfolgreich. Probanden begehen mehr Fehler und verbinden im TMT-B weniger Kreise in derselben Zeit verglichen mit dem TMT-A.
 - Die Umsetzung des TMT erzeugt Gehirnaktivierung die vergleichbar ist mit vorherigen Ergebnissen. Diese ist für den TMT-B stärker beziehungsweise großflächiger erkennbar als für den TMT-A und zeigt sich vor allem in präfrontalen Regionen. Besonders ist von einer signifikanten Aktivierung des dlPFC und des medialen PFC auszugehen. Hinsichtlich einer möglichen Lateralisierung ist die bisherige Studienlage uneindeutig, es weisen aber mehr Studien auf eine erhöhte Aktivierung des linken PFC hin.
- b) Die Verhaltensdaten sowie die neuronalen Grundlagen während des TMT von jungen und älteren Probanden kann mittels der hier vorgeschlagenen Implementierung für fNIRS unterschieden werden:
- Es wird erwartet, dass ältere Probanden aufgrund der altersbedingten, verlangsamten Verarbeitungsgeschwindigkeit in derselben Bearbeitungszeit in allen Teilaufgaben weniger Kreise verbinden als jüngere Probanden, während für die Fehlerzahl nicht von Unterschieden ausgegangen wird. Der Ratio-Wert wird bei den jungen Probanden höher als bei den älteren sein, da der TMT-B eine hohe kognitive Flexibilität benötigt, welche ebenfalls altersabhängig zu sein scheint.
 - Ältere Probanden zeigen im Vergleich zu jungen Probanden eine Hyperfrontalität vor allem im dlPFC, welche sich entweder durch eine erhöhte Aktivierung in identischen Regionen oder durch eine Aktivierung zusätzlicher Regionen manifestiert. Die Aktivierung zusätzlicher Regionen kann sowohl eine Delateralisierung, das heißt die Involvierung vergleichbarer Regionen in der kontralateralen Hemisphäre beinhalten, als auch eine unspezifischere, weiter verbreitete Aktivierung, was auf unterschiedliche Aktivierungsmuster für junge und ältere Probanden hindeutet.

2.3 Methoden

2.3.1 Stichprobenbeschreibung

Insgesamt wurden 50 Versuchspersonen (VP) untersucht, wovon 26 der „jungen“ (21-32 Jahre) und 24 der „älteren“ (64-77 Jahre) Gruppe zugeordnet werden konnten. Die VP wurden über diverse Ausschreibungen (online, intern, Flyer) rekrutiert und waren ausschließlich

Rechtshänder, was mittels des „Edinburgh Handedness Inventory“ (EHI; Oldfield, 1971) sichergestellt wurde. Dieser fragt an Hand von zehn Alltagsaktivitäten (z.B. schreiben, Zähne putzen, etc.) die bevorzugt verwendete Hand ab. Für den Einschluss in die Studie, waren mehr Kreuze für die rechte Hand entscheidend ($\sum_{\text{rechts}} > \sum_{\text{links}}$). Ein weiteres Ausschlusskriterium betraf jegliche Auffälligkeiten im Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.; Sheehan et al., 1998), einem strukturierten diagnostischen Interview zum Ausschluss von psychiatrischen Erkrankungen angelehnt an das DSM-IV.

Die ältere Gruppe beantwortete zudem die „Geriatrische Depressionsskala“ (GDS; Yesavage et al., 1982), um die spezifischen Eigenschaften einer Altersdepression erfassen und gegebenenfalls ausschließen zu können. Aufgrund der Tatsache, dass das Vorliegen einer depressiven Episode als möglicher Risikofaktor für die Entwicklung einer AD diskutiert wird (z.B. Green, Cupples, Kurz, & et al., 2003), war der Ausschluss dieser für die Auswahl einer gesunden, älteren Stichprobe von besonderer Bedeutung. Die GDS beinhaltet 15 dichotome Items zur psychischen Verfassung (z.B. „Sind Sie grundsätzlich mit Ihrem Leben zufrieden?“ oder „Finden Sie, Ihre Lage sei hoffnungslos?“). Zudem wurde der MMST (Folstein et al., 1975) und der DemTect (Kalbe et al., 2004) durchgeführt. Der MMST ist ein Demenzscreening zur Feststellung kognitiver Defizite bei dem Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Handlungsinitiierung, zeitliche und räumliche Orientierung, Rechenfähigkeit, Sprache und Lesen getestet werden. Der DemTect ist ein weiteres Demenz-Screening-Verfahren und besteht aus fünf Subtests: dem Wortlistenlernen mit unmittelbarer und verzögerter Abfrage (verbales Kurzzeit- und Langzeitgedächtnis), dem Zahlenumwandeln (u.a. kognitive Flexibilität), einer semantischen Wortgenerierungsaufgabe (u.a. kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit) sowie der Zahlenfolge rückwärts (Arbeitsgedächtnis). Der DemTect wurde zusätzlich zum MMST verwendet, da dieser laut Kalbe und Kollegen (2004) vor allem im Bereich beginnender kognitiver Störungen reliabler zu sein scheint als der MMST. Eine VP zeigte hier Auffälligkeiten und wurde von weiteren Analysen ausgeschlossen.

Die VP gaben zudem mittels eines Selbstauskunftsbogens an, keine neurologischen Vorerkrankungen sowie Schädelhirntraumata in der Vorgeschichte gehabt zu haben.

Zwei VP der jungen Gruppe nahmen Schilddrüsenhormone, 17 der älteren Probanden nahmen Medikamente zur Blutverdünnung, Schilddrüsen-, Bluthochdruck- oder Cholesterinspiegelregulation ein.

Alle Probanden unterschrieben eine Einverständniserklärung gemäß der 2008er Version der Deklaration von Helsinki und der Studienablauf wurde von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität Würzburg genehmigt.

Im Verlauf der Analyse wurden neun weitere VP ausgeschlossen: zwei junge Probanden aufgrund von technischen Schwierigkeiten während der Datenerhebung und vier junge sowie zwei ältere Probanden aufgrund von starken Bewegungsartefakten oder mangelnder Signalqualität. Entweder beinhalteten diese Daten exzessive Artefakte von mehr als 1,5 SD in mindestens fünf Kanälen oder durchgehend schlechte Signalqualität in mehr als drei Kanälen. Stichprobencharakteristika der verbleibenden 40 VP sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Stichprobencharakteristika (VS)

	Junge Probanden	Ältere Probanden	<i>p</i>
N (m/w)	20 (8/12)	20 (8/12)	n.s.
Alter	25.7 ± 3.02	70.95 ± 3.55	<.001
Schuljahre	12.65 ± 0.93	11.45 ± 1.9	.019
MMSE	-	29.25 ± 0.97	-
DemTect	-	16.6 ± 1.67	-
GDS	-	1.8 ± 2.1	-

Mittelwert ± SD sowie *p*-Werte für Zwischensubjekteffekte

2.3.2 Implementierung des Trailmaking Tests

Die Originalversion des TMT (Armitage, 1946; War Department, 1944) wurde für die Umsetzung mit fNIRS implementiert. Dabei wurde jedoch versucht möglichst viele Eigenschaften des Ursprungstests beizubehalten. Um eine ausreichend lange Bearbeitungszeit für die fNIRS Messung in beiden Gruppen zu erzielen, wurden fünf Kreise in beiden Versionen des TMT hinzugefügt, sodass während des TMT-A Zahlen von 1-30 und während des TMT-B Zahl 1 bis Buchstabe O verbunden werden sollten. Darüber hinaus wurden drei parallele Versionen des Tests erstellt, bei denen sich die Linien ähnlich wie im Original Test bei einer korrekten Durchführung nicht überschneiden. Ein vergleichbarer Schwierigkeitsgrad sowie eine vergleichbare Bearbeitungszeit der drei parallelen Versionen konnte während einer Pilotstudie gezeigt werden. Die Messwiederholungs-ANOVA pro Teilaufgabe zeigte folgende Ergebnisse: TMT-A: $F(2, 46) = 2.4, p \geq .1$; TMT-B: $F(2, 46) = 2.1, p > .1$.

Zudem wurde eine Kontrollaufgabe eingeführt, um die motorische Aktivierung von den zwei experimentellen Aufgaben subtrahieren zu können. Diese beinhaltete das langsame Nachzeichnen von Verbindungslinien zwischen 90 Kreisen, um eine minimale kognitive Leistung bei maximal vergleichbarer motorischer Anforderung zu erzielen. Jede der drei Bedingungen (TMT-A, TMT-B, Kontrollaufgabe) wurde dreimal präsentiert. Die Darbietungsreihenfolge wurde pseudorandomisiert (sechs verschiedene Varianten), sodass sie ausgeglichen war und gleiche Bedingungen nicht aufeinander folgten.

Jede Teilaufgabe wurde für 30 Sekunden dargeboten und war gefolgt von einer 30-sekündigen Pause, sodass die Testdauer insgesamt 9 Minuten betrug (siehe Abbildung 1).

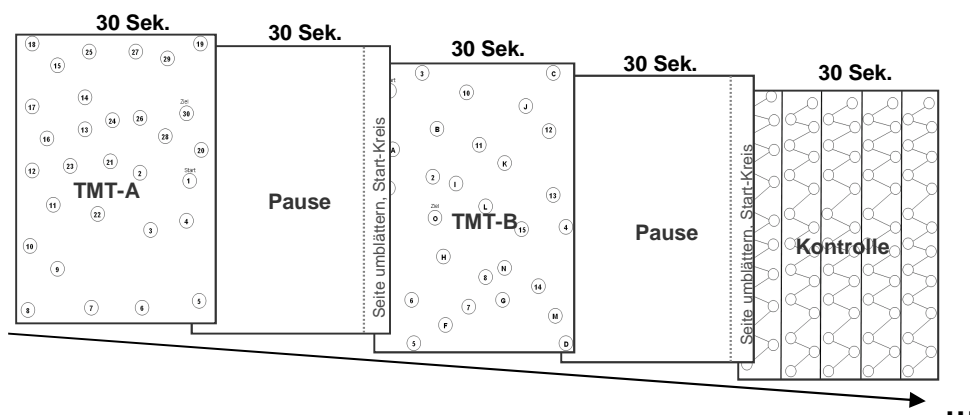


Abbildung 1: Implementierung des TMT für fNIRS.

Der TMT wurde in Papierform durchgeführt. Die neun Arbeitsblätter (drei pro Bedingung) wurden in eine Mappe eingelegt, deren Seiten die Arbeitsblätter voneinander trennten, sodass die VP die kommende Aufgabe noch nicht sehen konnten. Während des Tests erhielten die Versuchspersonen Instruktionen (z.B. Umblättern, Start, Stopp) von einer männlichen Lautsprecherstimme, die zuvor im Tonstudio aufgenommen wurde und hinsichtlich Tonhöhe und Lautstärkepegel ausgeglichen war. Die Lautstärke wurde für jede VP auf ein angenehmes Lautstärkelevel angepasst und mittels Presentation® Version 12.2 Software (Neurobehavioral Systems, Inc., Albany, Calif., USA) über einen Computerlautsprecher (Easy Line EL-300, Hama GmbH & Co KG, Germany) präsentiert. Diese Art der Testverabreichung ermöglichte die Durchführung ohne die Anwesenheit eines Versuchsleiters und gewährleistete somit eine möglichst reizarme Testumgebung.

2.3.3 Untersuchungsablauf

Die VP führten die komplette Untersuchung in einer schallgedämpften Kabine an einem Tisch durch. Zunächst wurden oben beschriebene Screening Tests (EHI, M.I.N.I., GDS, MMST, DemTect) sowie der Selbstauskunftsbogen bearbeitet. Die eigentliche fNIRS-Messung startete nach einer ausführlichen Erläuterung des Ablaufs durch den Versuchsleiter, einem Testdurchgang von jeder TMT-Bedingung sowie der Ausrichtung der fNIRS Haube (wie unten beschrieben) unmittelbar vor dem Teststart. Die Probanden wurden gebeten, Kopfbewegungen zu vermeiden und die Gesichtsmuskulatur zu entspannen. Fünf Sekunden vor dem Beginn des ersten Blocks wurden die Probanden von der Lautsprecherstimme aufgefordert die erste Pappseite umzublättern und auf dem dadurch sichtbaren Arbeitsblatt das Startsymbol zu suchen. Nach dem Startkommando bearbeiteten die Versuchspersonen die vorliegende Testbedingung soweit wie möglich bis zum Ablauf der 30 Sekunden. Danach folgte die Aufforderung das Arbeitsblatt umzudrehen und während der Pause auf den nächsten weißen Pappkarton zuschauen bis erneut fünf Sekunden vor dem Blockstart die Instruktion zum Umblättern gegeben wurde. Die Arbeitsblätter wurden so konzipiert, dass die VP möglichst nicht oder erst kurz vor Ablauf der Zeit den letzten Kreis erreichten, um einen maximalen Oxygenierungsanstieg zu erzielen, worauf die VP im Rahmen der Instruktion hingewiesen wurden.

Im Gegensatz zum Original-TMT wurden Fehler nicht unmittelbar korrigiert, um die fNIRS Messung nicht zu beeinträchtigen. Als abhängige Variable der Verhaltensdaten wurde anders als im Original nicht die Bearbeitungszeit, sondern die Anzahl richtig verbundener Kreise (Anzahl insgesamt verbundener Kreise abzüglich der Fehler) sowie die Anzahl der Fehler verwendet.

2.3.4 Funktionelle Nahinfrarot Spektroskopie

Die Veränderung des O₂Hb und HHb wurde während der kompletten Dauer des TMT mittels des ETG-4000 Optical Topography Systems (Hitachi Medical Co. Tokyo, Japan) gemessen. Die verwendeten 52-Känale (3x11 Optodenhaube) spiegeln die Zwischenräume zwischen 17 Laseremittern und 16 Photodetektoren mit einem Interoptodenabstand von 3cm wieder. Mittels der ETG Software wurden relative Konzentrationsunterschiede von O₂Hb und HHb berechnet. Die Optodenhaube wurde mit Hilfe des internationalen 10-20 EEG Systems (Jasper,

1958) mit der mittleren Optode der untersten Reihe (Detektor #26) auf FPz ausgerichtet und mit Gummibändern befestigt, sodass weite Teile des PFC sowie Motor- und Prämotorregionen und Teile des temporal Lappen abgedeckt wurden.

2.3.5 Datenanalyse

Für alle Auswertungen wurden die Programme IBM Statistics 21-24 (SPSS Inc., Chicago, Ill., USA) sowie Matlab (Version 7; MathWorks Inc., Natick Mass., USA) verwendet.

Verhaltensdaten

Als abhängige Variablen dienten die Anzahl korrekt verbundener Kreise, welche sich aus der Gesamtanzahl verbundener Kreise abzüglich der Fehler ergab sowie die Anzahl an Fehlern. Diese wurden je pro Gruppe und Bedingung separat über alle drei Blöcke gemittelt. Zudem wurde für die Anzahl korrekt verbundener Kreise ein Verhältniswert (TMT-B/ TMT-A) berechnet, von dem angenommen wird, dass er interindividuelle Abweichungen effektiver beachtet als der Differenzwert, da die Probanden hierbei als eigene Kontrollen dienen und somit motorische und kognitive Alterungsprozesse besser berücksichtigt werden (Arbuthnott & Frank, 2000; Corrigan & Hinkley, 1987).

Für die durchschnittliche Anzahl korrekt verbundener Kreise wurde eine 3 (Bedingung: TMT-A, TMT-B, Kontrollaufgabe) x 2 (Gruppe: jung, älter) und für die durchschnittliche Fehleranzahl eine 2 (TMT-A, TMT-B) x 2 (jung, älter) „mixed-model“ ANOVA berechnet und relevante signifikante Effekte durch post-hoc *t*-Tests weiterverfolgt. Der Verhältniswert wurde mittels *t*-Tests für unabhängige Stichproben verglichen. Um multiples Testen zu berücksichtigen, wurde falls notwendig, die Bonferroni Korrektur verwendet. Ein zweiseitiges Signifikanzniveau mit einem Gesamtsignifikanzniveau von $p < .05$ wurde angewandt. Nicht-Sphärizität wurde durch die Greenhouse-Geisser Korrektur berücksichtigt.

Funktionale Nahinfrarot Spektroskopie Daten

Der erste Schritt der Datenverarbeitung beinhaltete das Eliminieren der hochfrequenten Anteile der Messung mittels eines im System eingebauten „moving-average“ Verfahrens mit einem Zeitfenster von 5 Sekunden bei einer Schwellenfrequenz von ungefähr 0.08 Hz, um z.B. Pulswellen und Atemoszillationen aus den Daten zu entfernen. Zudem erfolgte das Entfernen der Niedrigfrequenz-Abweichungen mit Hilfe eines Sets aus 7-Element diskreten Cosinus-

Basis-Funktionen. Des Weiteren wurde ein „low-pass“ Filter (0.5 Hz) angewendet um die Daten von hochfrequentem Rauschen zu bereinigen.

Durch die Tatsache, dass die implementierte TMT Version dem Original in der Art der Umsetzung entspricht, ist sie durch die Durchführung mit Papier und Stift sowie aufgrund des visuellen Scannens anfällig für Bewegungsartefakte. Um diesen entgegenzuwirken wurde die korrelationsbasierte Signalverbesserungsmethode CBSI (Cui, Bray, & Reiss, 2010) angewendet, die auf der Annahme basiert, dass O₂Hb und HHb unter idealen Umständen maximal negativ korrelieren und dass Störungen während der Messung wie zum Beispiel Kopfbewegungen diese Korrelation positiver werden lässt. Die CBSI entfernt große, durch Bewegung evozierte Signalspitzen und verbessert somit die Signalqualität und die räumliche Auflösung. Das Ergebnis ist ein integriertes Signal für O₂Hb und HHb. Die CBSI wurde bereits in anderen fNIRS Studien verwendet und als sinnvoll erachtet (z.B. Dresler et al., 2012; Tupak et al., 2012).

Der Signalverlauf wurde für jeden Probanden, Kanal und jede Bedingung für Sekunde 5-30 eines jeden experimentellen Blocks gemittelt, sodass eine durchschnittliche Aktivierung resultierte. Da 5 Sekunden vor dem Blockbeginn das Lautsprecherkommando zu hören war, startete die Baseline bei -7 Sekunden und dauerte 2 Sekunden. Eine Baseline-Korrektur wurde angewendet, sodass durch die Subtraktion der durchschnittlichen Werte der Baseline, aufgabenspezifische Aktivierungen erzielt wurden. In Anlehnung an vorhergehende Studien, die während des TMT hauptsächlich eine Beteiligung des frontalen Kortex gefunden haben, wurden lediglich die 32 frontalen Kanäle (siehe Abbildung 2) ausgewertet, während die 10 Kanäle in jeder Hemisphäre über temporalen Regionen nicht analysiert wurden.

Im Rahmen dieser Doktorarbeit wurde eine neue Art der TMT-Implementierung vorgeschlagen, sodass zunächst die spezifischen Aktivierungsmuster innerhalb der Gruppen analysiert wurden, um zu untersuchen, ob die evozierte Aktivierung mit vorherigen Studien übereinstimmen und die Test-Implementierung somit auch mit Hinblick auf die Ergebnisse als sinnvoll anzusehen ist. Mittels gepaarter *t*-Tests wurden pro Gruppe die drei Bedingungen gegen einander kontrastiert.

Um eine stärkere Aktivierung einer Gruppe in bestimmten Regionen zu untersuchen, wurden basierend auf den zwei experimentellen Bedingungen kontrastiert gegen die Kontrollaufgabe aufgabenspezifische Gruppenunterschiede analysiert. Eine 2 (Bedingung: TMT-A, TMT-B) x 2 (Gruppe: jung, ältere Gruppe) ANOVA für alle Kanäle wurde durchgeführt und signifikante

Kanäle oder solche mit einem Trend für den Interaktionseffekt mittels post-hoc *t*-Tests weiterverfolgt.

Zur weiteren Analyse der Gruppenunterschiede bzw. der unterschiedlichen Aktivierungsmuster in jungen und älteren Probanden, wurden pro Hemisphäre drei spezifische ROI erstellt, die alle 32 Kanäle beinhalten, da eine genauere Einteilung aufgrund der uneinheitlichen Vorbefunde nicht möglich war. Eine ROI deckt Teile des ventralen PFC (links: #38, #39, #40, #48, #49, #50 und rechts: #34, #35, #36, #45, #46, #47), eine Teile des lateralen PFC (links: #8, #18, #19, #29 und rechts: #3, #13, #14, #24) und eine Teile des medialen PFC (links: #6, #7, #17, #27, #28 und rechts: #4, #5, #15, #25, #26) ab. Mittels einer 3 (Region: ventraler PFC, lateraler PFC, medialer PFC) x 2 (Hemisphäre: links, rechts) x 2 (Gruppe: jung, älter) „mixed-model“ ANOVA wurde die durchschnittliche Aktivierung in den ROIs während des TMT-B abzüglich der durchschnittlichen Aktivierung während der Kontrollaufgabe zwischen den beiden Gruppen verglichen. Post-hoc *t*-Tests wurden zur weiteren Analyse signifikanter Effekte verwendet, wobei lediglich für die Analyse unterschiedlicher Aktivierungsstärken oder -muster relevante Vergleiche innerhalb der Gruppen berechnet wurden (rechter vs. linker ventraler PFC, rechter vs. linker lateraler, rechter vs. linker lateraler PFC). Multiples Testen wurde bei allen oben beschriebenen Analysen durch die FDR Korrektur (Benjamini & Hochberg, 1995) berücksichtigt, die ein Gesamtalpha von .05 gewährleistet. Für Trends wurden zudem Effektstärken mittels Cohen`s D ermittelt (J. Cohen, 1988).

Die NIRS Kanäle konnten mittels einer probabilistischen Karte neuroanatomischen Regionen zugeordnet werden (Okamoto et al., 2004; Okamoto & Dan, 2005; Rorden & Brett, 2000; Singh, Okamoto, Dan, Jurcak, & Dan, 2005).

Ein zweiseitiges Signifikanzniveau mit einem Gesamtsignifikanzniveau von $p < .05$ wurde angewandt und $.05 > p < .1$ wurde als Trend bezeichnet. Nicht-Sphärizität wurde erneut durch die Greenhouse-Geisser Korrektur berücksichtigt.

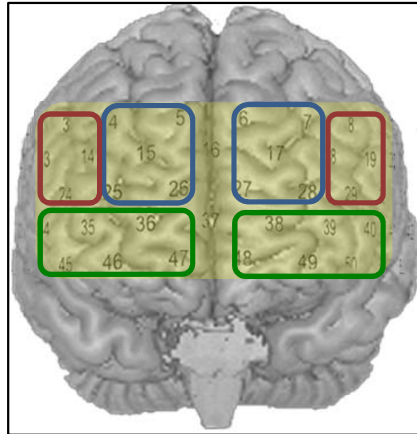


Abbildung 2: Anordnung der frontalen Kanäle und ROIs

Lokalisation der 32 frontalen Kanäle (gelb) sowie der sechs ROIs (rot= lateraler PFC, blau= medialer PFC, grün = ventraler PFC).

2.4 Ergebnisse

2.4.1 Verhaltensdaten

Die Auswertung der Anzahl korrekt verbundener Kreise zeigte einen signifikanten Haupteffekt für Bedingung [$F(2,42.2) = 365.9, p < .001$] und für Gruppe [$F(1,38) = 11.8, p \leq .001$] während die Interaktion kein signifikantes Ergebnis [$F(2,76) = 0.3, p = .764$] erbrachte.

Die post-hoc t -Tests für den Haupteffekt Bedingung zeigten, dass die Probanden signifikant mehr Kreise während des TMT-A als während des TMT-B verbunden haben [$t(39) = 14.2, p < .001$]. Am meisten Kreise wurden jedoch während der Kontrollaufgabe verbunden [TMT-A vs. Kontrolle: $t(39) = 18.0, p < .001$, TMT-B vs. Kontrolle: $t(39) = 20.7, p < .001$].

Die post-hoc Tests für den Haupteffekt Gruppe ergaben, dass die älteren Probanden signifikant weniger Kreise verbunden haben, als die jüngeren Probanden [$t(38) = 3.44, p < .01$].

Die Auswertung der Fehleranzahl zeigte einen signifikanten Haupteffekt für Bedingung [$F(1,38) = 8.4, p < .01$] während der Haupteffekt für Gruppe [$F(1,38) = 0.1, p = .735$] und die Interaktion [$F(1,38) = 0.3, p = .566$] kein signifikantes Ergebnis erbrachten. Die post-hoc t -Tests für den Haupteffekt Bedingung zeigte, dass mehr Fehler während des TMT-B gemacht wurden [$t(39) = 2.9, p < .01$].

Der Verhältniswert B/A zeigte einen signifikant höheren Wert für die junge Gruppe [$t(38) = 4.6$, $p < .001$]. Siehe Abbildung 4 und Abbildung 3 für eine Darstellung der Verhaltensdaten.

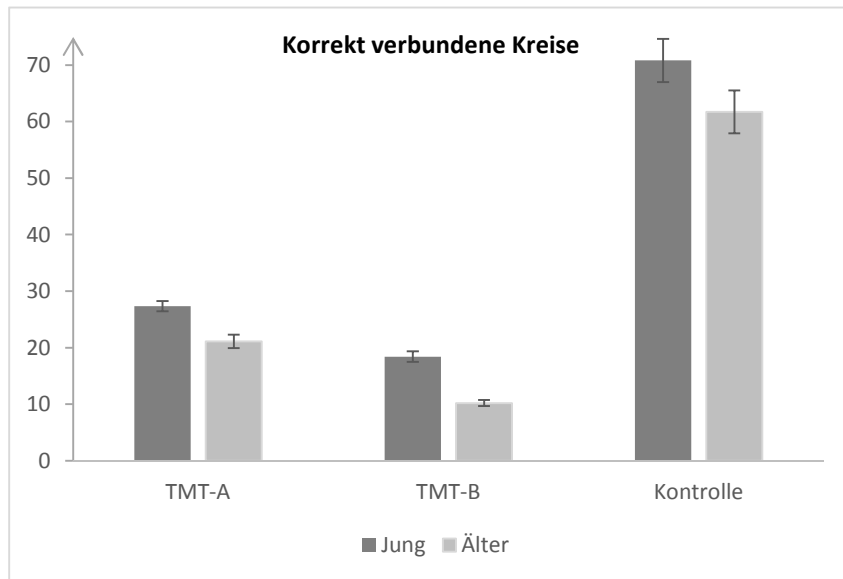


Abbildung 4: Verhaltensdaten I (VS)

Durchschnittliche Anzahl korrekt verbundener Kreise (Anzahl gesamt verbundener Kreise – Fehler) pro Gruppe und Bedingung. Fehlerbalken geben SEM an.

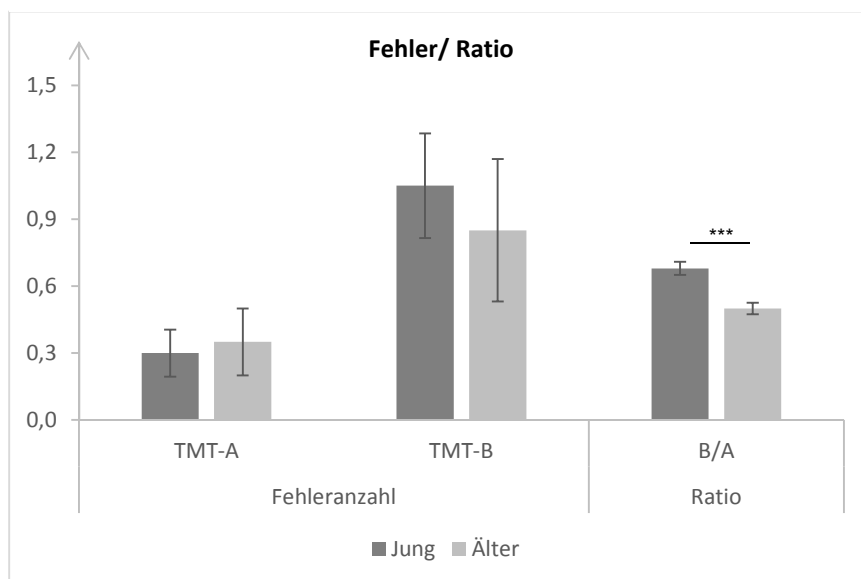


Abbildung 3: Verhaltensdaten II (VS)

Durchschnittliche Fehleranzahl pro Gruppe und Bedingung sowie Verhältniswert B/A für beide Gruppen. Fehlerbalken geben SEM an. *** = $p < .001$.

2.4.2 FNIRS Daten

Einzelkanalvergleich Junge Probanden

Der Vergleich des TMT-B mit der Kontrollaufgabe ergab 15 Kanäle mit einer signifikant höheren Aktivierung für den TMT-B, wovon sich neun in der rechten Hemisphäre (#3: #13,

#24, #25, #34, #35, #36, #45, #46) über dem pars ocularis und triangularis des vPFC (Brodmann Region (BA) 44,45) und Teilen des dlPFCs (BA 9,46) befanden. Zudem zeigten sich frontopolare und orbitofrontale Regionen (BA 10, 11) involviert. Zu geringerem Maße reichte die Aktivierung auch in den prämotorischen Kortex (BA 6) hinein. Die übrigen sechs Kanäle waren in der linken Hemisphäre [#19, #29, #39, #40, #49, #50] über ähnlichen Regionen lokalisiert, jedoch weniger stark ausgebreitet.

Der Vergleich des TMT-A mit der Kontrollaufgabe sowie der Vergleich des TMT-B mit dem TMT-A ergaben keine signifikanten Ergebnisse. Die genauen Werte sind im Anhang unter 6.1 (Tabelle 12) zu finden und eine grafische Darstellung in Abbildung 5a.

Einzelkanalvergleich Ältere Probanden

Der Vergleich des TMT-B mit der Kontrollaufgabe ergab bei den älteren Probanden 18 Kanäle mit einer signifikant höheren Aktivierung für den TMT-B, wovon zehn in der rechten Hemisphäre [#3 #13, #14, #24, #25, #26, #34, #36, #45, #47] über weiten Teilen des vPFC (BA 44,45) und dem lateralen Teil des dlPFC (BA 9,46) lagen. Zudem waren frontopolare und orbitofrontale Regionen (BA 10, 11) und ferner der prämotorische Kortex (BA 6) involviert. Acht Kanäle waren in der linken Hemisphäre [#7, #17, #18, #27, #28, #29, #38, #39] über superioren Gebieten des vPFC (BA 44, 45) und weiten Teilen des dlPFC (BA 9,46) sowie BA 10 und 11 lokalisiert.

Der Vergleich des TMT-B mit dem TMT-A zeigte elf Kanäle mit signifikant höherer Aktivierung für den TMT-B (rechts: #13, #14, #24, #25, #34, #35, #36, #45, #47; links: #38, #48) vor allem über weiten Teilen des rechten vPFC und dlPFC sowie bilateral über BA 10 und 11.

Der Vergleich des TMT-A mit der Kontrollaufgabe erzielte keine signifikanten Ergebnisse. Die genauen Werte sind im Anhang unter 6.1 (Tabelle 13) zu finden und eine grafische Darstellung in Abbildung 5b.

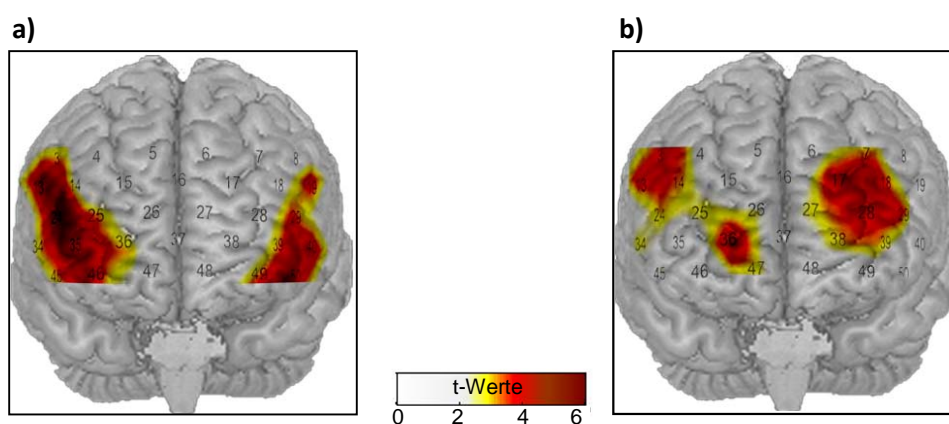


Abbildung 5: Einzelkanalvergleiche pro Gruppe (VS)

Signifikante Kanäle für TMTB vs. Kontrollaufgabe für a) junge Probanden und b) ältere Probanden.

Einzelkanalvergleiche zwischen den Gruppen

Von den 32 frontalen Kanälen zeigten 21 einen signifikanten Haupteffekt für Bedingung [$4.23 < F(1,38) < 17.37$, $p < .05$; #3, 8, 13, 14, 19, 24, 28, 29, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 45, 46, 47, 48, 49, 50] über bilateralen Teilen des vIPFC und des dIPFC und vier Kanäle einen signifikanten Haupteffekt für Gruppe (# 7, 13, 17, 27) über dem linken dIPFC. Zwei Kanäle zeigten einen Trend für den Interaktionseffekt (#15: $F(1,38) = 3.21$, $p < .1$, #17: $F(1,38) = 3.22$, $p < .1$).

Das einzige signifikante Ergebnis der post-hoc Tests für diese zwei Kanäle zeigte eine höhere Aktivierung für die ältere Gruppe in Kanal 17 [$t(28.1) = 2.59$, $p < .05$] über dem linken medialen dIPFC (BA 10/46) während des TMT-B (siehe Tabelle 2 und Abbildung 6).

Tabelle 2: Gruppenvergleich der Einzelkanäle (VS)

Post-hoc unabhängige *t*-Tests für die Ergebniskanäle der ANOVA (# 15, #17) für den Gruppenvergleich pro Bedingungscontrast.

Jung vs. Älter			
Kanal	TMT-A	TMT-B	TMT-B vs. TMT-A
15	$t(38) = -1.1$, $p = .272$	$t(38) = -0.7$, $p = .506$	$t(38) = -1.9$, $p = .060$
17	$t(38) = -0.9$, $p = .380$	$t(38) = -2.6$, $p = .014^*$	$t(38) = -1.7$, $p = .099$

* = Signifikantes Ergebnis nach Bonferroni Korrektur

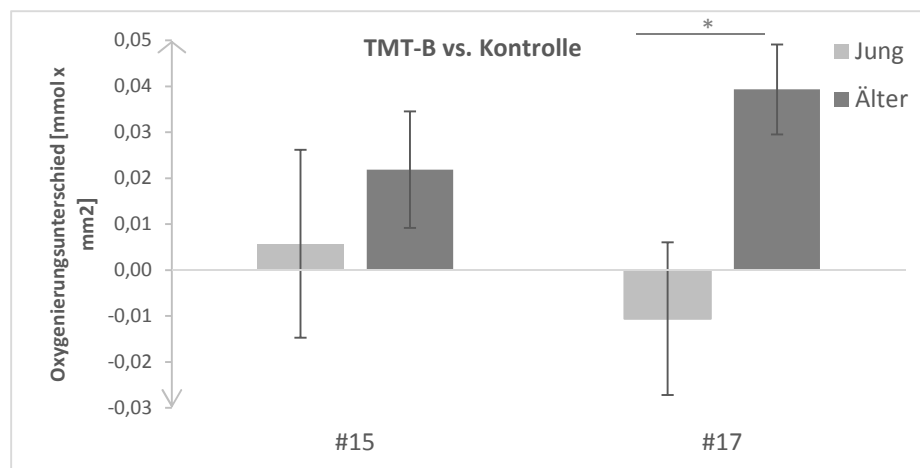


Abbildung 6: Gruppenvergleich der Einzelkanäle (VS)

Mittelwerte der relevanten Kanäle (# 15 #17) für den Bedingungscontrast TMT-B vs. Kontrolle für jede Gruppe getrennt. Berechnet wurden post-hoc gepaarte *t*-Tests für die Gruppenvergleiche. Die Fehlerbalken veranschaulichen den Standard Fehler des Mittelwertes. * = $p < .05$ signifikant nach Korrektur für multiples Testen.

ROI Analyse

Die ANOVA erbrachte einen Trend für die dreifach Interaktion Region x Hemisphäre x Gruppe [$F(2,76) = 2.54, p < .1$], einen signifikanten Haupteffekt Region [$F(1.3,47.5) = 14.5, p < .001$], einen Trend für den Haupteffekt Hemisphäre [$F(1,38) = 3.46, p < .1$] sowie einen Trend für die zweifach Interaktion Hemisphäre x Gruppe [$F(1,38) = 3.19, p < .1$].

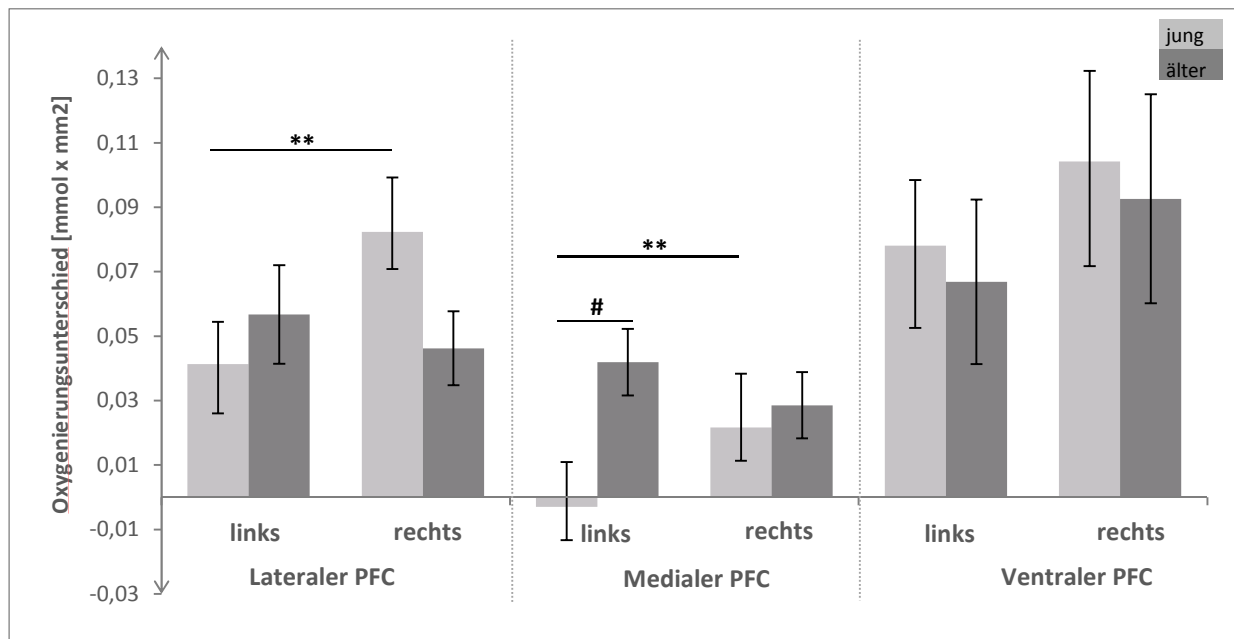


Abbildung 7: ROI-Gruppenvergleich (VS)

Relevante innerhalb und zwischen Gruppenvergleiche für die Gehirnoxygenierung der sechs ROIs (drei pro Hemisphäre) für ältere und junge Probanden für den TMT-B vs. Kontrolle. Fehlerbalken zeigen SEM. ** = $p < .01$, # = $p < .05$ nicht signifikant nach Korrektur für multiples Testen (FDR).

Die Zwischengruppenvergleiche ergaben keine signifikanten Ergebnisse für die korrigierten p -Werte. Der linke mediale dIPFC lässt allerdings eine höhere Aktivierung für die ältere Gruppe vermuten, mit einer nach der Definition von Cohen (1988) hohen Effektstärke [$t(38) = -2.59, p < .05, d = .84$]. Darüber hinaus zeigte die junge Gruppe eine signifikant höhere Aktivierung des rechten medialen PFC im Vergleich zum linken medialen PFC [$t(19) = -3.38, p < .01$] und eine signifikant höhere Aktivierung des rechten lateralen PFC verglichen zum linken lateralen PFC [$t(19) = 2.76, p < .05$]. Die ältere Gruppe zeigte keine signifikanten Lateralisierungsunterschiede (siehe Abbildung 7, Tabelle 3 und Tabelle 4).

Tabelle 3: Lateralisierung pro Gruppe (VS)

Post-hoc gepaarter *t*-Tests für den Unterschied zwischen linker und rechter Hemisphäre innerhalb der Gruppen pro ROI.

	Jung (df = 19)		Älter (df = 19)	
	<i>t</i> -Wert	<i>p</i> -Wert	<i>t</i> -Wert	<i>p</i> -Wert
vPFC links vs. rechts	-1.6	.120	-1.1	.293
IPFC links vs. rechts	-2.8	.012*	0.7	.482
mPFC links vs. rechts	-3.4	.003*	1.5	.152

* = Signifikantes Ergebnis nach FDR Korrektur

Tabelle 4: ROI-Gruppenvergleich TMT-B (VS)

Post-hoc *t*-Test für unabhängige Stichproben des ROI-Gruppenvergleichs für den TMT-B vs. Kontrollaufgabe pro ROI.

			Jung vs. Älter (df = 38)
TMT-B	vPFC	Links	$t = 0.3, p = .731$
		Rechts	$t = 0.3, p = .788$
	IPFC	Links	$t = -0.8, p = .449$
		Rechts	$t = 1.8, p = .085\#$
	mPFC	Links	$t = -2.6, p = .014^*$
		Rechts	$t = 0.4, p = .725$

* = Signifikantes Ergebnis ($p < .05$), dass jedoch FDR Korrektur nicht standhielt. # = Trend ($p < .1$).

2.5 Diskussion

Die hier vorgeschlagene Implementierung der Aufgabe hat sich als praktikabel für verschiedene Altersgruppen gezeigt und ist einfach umsetzbar. Die Daten der jungen Probanden sollen an dieser Stelle als Basis für die Diskussion „prototypischer“ neuronaler Korrelate und Verhaltensdaten des TMT dienen.

Während des TMT-A wurden mehr Kreise verbunden und weniger Fehler als während des TMT-B gemacht, was mit den Ergebnissen vorheriger Studien übereinstimmt, die ebenfalls erhöhte Reaktionszeiten aufgrund der zusätzlich erforderlichen exekutiven Kontrollfunktionen während des TMT-B beschreiben (Gaudino et al., 1995). Die fNIRS Daten zeigten ein spezifisches Muster für die PFC Aktivierung, während des TMT-B über ventro- und dorsolateralen präfrontalen Regionen sowie über Prämotor-Regionen mit mehr signifikanten Kanälen in der rechten Hemisphäre, während weder für den TMT-A noch für die Kontrollaufgabe eine signifikante Aktivierung gefunden wurde. Dies zeigt, dass die

vorgeschlagene Kontrollaufgabe zweckgemäß eingesetzt werden kann. Die beschriebenen Ergebnisse des TMT-B stimmen mit vorherigen Studien überein, beziehungsweise erweitern bisherige fNIRS Studien, die statt eines spezifischen Musters vielmehr eine großflächige PFC Aktivierung beschrieben (Kubo et al., 2008; Shibuya-Tayoshi et al., 2007; Takeda et al., 2011). Entsprechend der Ergebnisse von Takeda (2011) wurden auch im Rahmen dieser Vorstudie mehr signifikante Kanäle in der rechten Hemisphäre gefunden. Dies entspricht der rechts hemisphärischen Lateralisierung des mittleren dlPFC für seine überwachende Funktion der Arbeitsgedächtnisinhalte (Petrides, 2005), was von wesentlicher Bedeutung für die set-shifting Komponente des TMT-B ist. Andere fNIRS Studien beschrieben hingegen eine eher bilaterale Aktivierung (Shibuya-Tayoshi et al., 2007), eine nur unwesentlich stärkere Involvement der rechten Hemisphäre (Kubo et al., 2008) oder eine stärkere Aktivierung der linken Hemisphäre (Fujiki et al., 2013; Hagen et al., 2014). Die Unterschiede zwischen den Ergebnissen dieser Vorstudie und bisherigen Studien, könnten der Tatsache geschuldet sein, dass drei der oben erwähnten Studien keine Kontrollaufgabe beinhalteten und die berichteten Ergebnisse somit motorische Aktivierung beinhalten könnten (Hagen et al., 2014; Kubo et al., 2008; Shibuya-Tayoshi et al., 2007). Die mittels der Kontrollaufgabe subtrahierte motorische Aktivierung könnte somit die fehlenden signifikanten Ergebnisse für den TMT-A erklären. Die links hemisphärische Lateralisierung in vorherigen Studien ohne Kontrollaufgabe, könnte in Hinblick auf die Rechts-Händigkeit der Probanden ebenfalls durch motorische Aktivierung verursacht worden sein. Zusätzlich kann eine Variation der Aufgabenschwierigkeit durch das zufällige Anordnen von Zahlen auf dem Papier zu abweichenden Ergebnissen führen, da hierdurch das visuelle Scannen erschwert wird (Fujiki et al., 2013; Kubo et al., 2008; Shibuya-Tayoshi et al., 2007; Takeda et al., 2011).

Aufgrund der überlegenen räumlichen Auflösung des MRT verglichen mit NIRS, war es bestehenden fMRT Studien möglich, involvierte Regionen genauer zu beschreiben. Allerdings ist die Umsetzung des TMT für den MRT aufgrund dessen Anfälligkeit für Bewegungsartefakte und den experimentellen Bedingungen anspruchsvoll, was zu Änderungen des Standard TMT und somit zu Variationen der identifizierten Gehirnregionen geführt hat. Die Tatsache, dass Moll und Kollegen (2002) eine links hemisphärische Lateralisierung gefunden haben, könnte aufgrund der verbalen Umsetzung an der entsprechenden Lateralisierung von Sprachfunktionen liegen. Zakzanis und Kollegen (2005) gelang mit Hilfe eines Taststiftes eine näher am Standard TMT liegende Umsetzung, welche ebenfalls in links lateralisierter dlPFC

und mPFC Aktivierung für TMT-B verglichen mit TMT-A resultierte. Jedoch machen auch hier die zufällige Zuordnung und die abweichenden Versuchsbedingungen die Daten nicht gänzlich vergleichbar. Die hauptsächliche Aktivierung des visuellen Pfades, welche in der Studie von Allen et al. (2011) beschrieben wird, könnte ebenfalls durch das fehlende Filtern motorischer und visueller Prozesse zu Stande gekommen seien, da weder der TMT-A noch eine Kontrollaufgabe durchgeführt wurden.

Neben Bildgebungsstudien, stellen Läsionsstudien eine mögliche alternative Informationsquelle bezüglich zugrundeliegender neuronaler Mechanismen des TMT dar. Die in Läsionsstudien involvierten Regionen konnten auch im Rahmen dieser Vorstudie neben weiteren Arealen als involvierte Regionen identifiziert werden. Während eine Studie keine Unterschiede in Hinblick auf die Bearbeitungszeit zwischen frontaler und nicht-frontaler Läsionen finden konnte (Reitan & Wolfson, 1995), konnte eine andere zeigen, dass die Fehleranzahl sensitiver hinsichtlich frontaler Läsionen ist als die Bearbeitungszeit (Stuss et al., 2001). Patienten mit mehr Fehlern hatten zudem wahrscheinlicher eine dlPFC Läsion und weniger wahrscheinlich eine Läsion des inferior medialen Frontalkortex. Eine weitere Studie identifizierte den linken dorsomedialen PFC als kritische Region für die spezifischen Anforderungen des TMT-B. Zudem konnte gezeigt werden, dass eine bessere Leistung im TMT-B mit einer reduzierten kortikalen Dicke des bilateralen superioren Präfrontal Kortex einherging (Miskin et al., 2016).

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass die vorgeschlagene Version des TMT aufgabenspezifische Aktivierung hervorruft und diese Version in zukünftigen Studien verwendet werden kann, um zugrundeliegende neuronale Mechanismen verschiedener Populationen einheitlich diskutieren zu können.

Das zweite Ziel dieser Vorstudie bestand aus dem Vergleich von jungen und älteren Probanden um Aufschluss über neuronale Korrelate gesunder Alterungsprozesse während des TMT zu erlangen. Auf der Verhaltensebene zeigte sich, dass ältere Probanden weniger Kreise verbanden als jüngere Probanden aber eine vergleichbare Anzahl an Fehlern begingen. Dies stimmt mit bisherigen Studien überein, die einen größeren Einfluss des Alters auf die Bearbeitungszeit beschrieben, als auf die Fehleranzahl vor allem während des TMT-B (Drane et al., 2002; Rasmusson et al., 1998; Robins Wahlin, Backman, Wahlin, & Winblad, 1996; Tombaugh, 2004). Der signifikant größere Ratio-Wert der jungen verglichen mit den älteren Probanden, weist auf einen Alterseffekt unabhängig von einer generellen motorischen und

kognitiven Verschlechterung hin (Lamberty, Putnam, Chatel, & Bieliauskas, 1994). Es wird davon ausgegangen, dass Unterschiede in Verhaltensdaten von älteren Probanden durch Defizite in inhibitorischen Kontrollprozessen, Aufmerksamkeitsressourcen und Verarbeitungsgeschwindigkeit entstehen (Cabeza, 2002; Craik & Byrd, 1982; Hasher & Zacks, 1988; Salthouse, 1996). Dahingehend könnte die verlangsamte Bearbeitungszeit durch eine Verlangsamung der Verarbeitungsgeschwindigkeit erklärt werden, während die Altersunterschiede des Ratio-Wertes vielmehr durch die verringerten inhibitorischen Kontrollprozesse und Aufmerksamkeitsressourcen verursacht worden seien könnten, da diese für die Anforderungen des TMT-B entscheidend sind.

Auf neuronaler Ebene zeigten ältere Probanden ähnlich wie jüngere Probanden bilaterale vIPFC, dlPFC und prämotorische Aktivierung während des TMT-B mit mehr signifikanten Kanälen in der rechten Hemisphäre. Zudem zeigten ältere Probanden drei signifikante Kanäle mehr als die jüngere Gruppe. Bemerkenswerterweise waren sieben Kanäle der rechten Hemisphäre in beiden Gruppen identisch, während nur zwei Kanäle in der linken Hemisphäre identisch waren. Dieses Ergebnis entspricht der Studie von Hagen und Kollegen (2014), welche unterschiedliche Aktivierungsmuster für die zwei Altersgruppen zeigen konnten. Aus diesem Grund sollten Alterseffekte nicht lediglich hinsichtlich mehr oder weniger Aktivierung in einer spezifischen Region diskutiert werden, sondern vielmehr auch in Bezug auf unterschiedliche Aktivierungsmuster. Um ausschließen zu können, dass unterschiedliche Lerneffekte während des TMT ursächlich für diese unterschiedlichen Aktivierungsmuster waren, wurde der Einfluss des zusätzlichen Faktors „Testphase“ ausgewertet. Dieser erbrachte jedoch weder in Bezug auf die Verhaltens- noch auf die fNIRS-Daten ein signifikantes Ergebnis, sodass unterschiedliche Lerneffekte als Grundlage für die Gruppenunterschiede ausgeschlossen werden konnten.

In dieser Vorstudie manifestierten sich die Gruppenunterschiede hauptsächlich durch zusätzliche Aktivierung des linken mPFC und linken IPFC in älteren Probanden (siehe Abbildung 5b und Abbildung 7), während im vPFC keine Lateralisierung der jüngeren Probanden vorlag und sie mehr signifikante Kanäle (9:6) im vPFC zeigten (siehe Abbildung 5a und Abbildung 7). Möglicherweise findet im Alter eine Verschiebung der Wichtigkeit bestimmter Regionen statt, was eine Erklärung bieten könnte, warum Stuss und Kollegen (2001) den inferioren medialen Kortex als nicht entscheidend für die TMT-B Durchführung fanden, da diese Studie Probanden mittleren Alters untersuchte.

Die gefundene zusätzliche Aktivierung des linken mPFC und IPFC älterer Probanden deckt sich zudem mit einem Übersichtsartikel (Spreng, Wojtowicz, & Grady, 2010), der auf mehr bilaterale Aktivierung des BA 10/ 46 hinsichtlich exekutiver Funktionen hindeutet (HAROLD Modell siehe Kapitel 1.2.2). Die Kontrollprozesse der rechten Hemisphäre scheinen für junge Probanden ausreichend zu sein, um den inhibitorischen und set-shifting Anforderungen des TMT-B nachzukommen, während bei älteren Probanden aufgrund der oben erwähnten altersabhängigen Reduktion von Aufmerksamkeitsressourcen sowie inhibitorischer Kontrollprozesse, die steigende Anforderung während des TMT-B zur Notwendigkeit zusätzlicher Ressourcen der linken Hemisphäre führt. Mittels dieser zusätzlichen Ressourcen, ist es den älteren Probanden möglich, den set-shifting Anforderungen des TMT-B gerecht zu werden, was sich in einer vergleichbaren Fehleranzahl der beiden Altersgruppen zeigt. Es könnte also vermutet werden, dass nur Probanden denen diese zusätzliche Rekrutierung der linken Hemisphäre gelingt, den TMT-B erfolgreich durchführen können (sichtbar durch vergleichbare Fehleranzahl wie junge Probanden). Nichtsdestotrotz brauchen ältere Probanden für diese Leistung mehr Zeit und zusätzliche Ressourcen, um altersabhängige Defizite zu überwinden. Dies entspricht einer Studie, die verglichen mit der Bearbeitungszeit, eine höhere Relevanz für Genauigkeit hinsichtlich der neuronalen Lokalisierung von Funktionen beschreibt (Stuss et al., 2001).

Der in Kapitel 1.2.2 beschriebene Mechanismen der Kompensation kann hinzugezogen werden, um die zusätzliche Aktivierung von Ressourcen älterer Probanden zu erklären (Cabeza, 2002; Cabeza et al., 2002; Cabeza et al., 2004; Dolcos et al., 2002). Die von Grady (2008) beschriebenen Kriterien definieren Kompensation als zutreffend, wenn die Aktivierung zusätzlicher Regionen in mit jungen Probanden vergleichbarer Leistung auf Verhaltensebene resultiert, während eine ineffiziente Aktivierung älterer Probanden durch eine stärkere Involvierung derselben Regionen bei schlechterer oder gleicher Leistung verglichen mit jungen Probanden gekennzeichnet ist. Die zusätzliche Rekrutierung der linken Hemisphäre in älteren Probanden wird, trotz der langsameren Bearbeitungszeit der älteren Probanden in dieser Vorstudie, eher als kompensatorischer Vorgang gedeutet, da die eigentliche Aufgabe des TMT-B, nämlich die set-shifting Komponente dennoch erfolgreich (vergleichbare Fehlerzahl) durchgeführt wurde. Zudem findet sich keine signifikante Mehraktivierung derselben Regionen, welche auf eine ineffiziente Aktivierung hindeuten würde. Diese Vermutung wird durch die ebenfalls unter Kapitel 1.2.2 beschriebene „Temporal Hypothesis for

Compensation“ (R. Martins et al., 2015) unterstützt, welche den Zeitpunkt als einen weiteren möglichen Kompensationsmechanismus beschreibt. Stark ressourcenfordernde exekutive Kontrollprozesse werden in älteren demnach erst später, das heißt erst dann eingesetzt, wenn es wirklich notwendig ist. Auf diese Weise kann die kognitive Leistungsfähigkeit konstant gehalten werden, was jedoch auf Kosten der Bearbeitungszeit geht und somit den hier beschriebenen Ergebnissen entspricht. Kompensation könnte somit sowohl auf räumlicher (zusätzliche Beteiligung der linken Hemisphäre in älteren Probanden) als auch auf zeitlicher Ebene (weniger verbundene Kreise in derselben Zeit) stattgefunden haben und die erfolgreiche Bearbeitung des TMT-B gesichert haben.

Auf Grund der Tatsache, dass die Methodologie innerhalb aller im Rahmen dieser Dissertation vorgestellten Studien größtenteils konstant gehalten wurde, werden kritische Aspekte der vorgestellten Studien gemeinschaftlich im Rahmen der Abschlussdiskussion erörtert (siehe Kapitel 5.5).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das Ziel der Vorstudie als erfüllt anzusehen ist, da eine standardisierte Version des TMT für mit fNIRS umgesetzt und deren Eignung als Basis für weitere Studien mit unterschiedlichen Stichproben gezeigt werden konnte. Dies zusammen mit der prototypischen Beschreibung der neuronalen Prozesse in jungen und älteren gesunden Probanden während des TMT, stellt die notwendige Grundlage für anschließende Studien bezüglich prä-pathologischer Prozesse dar.

3 Hauptstudie Teil I: Genetik

3.1 Einleitung

Die als geeignet befundene, standardisierte Implementierung des TMT für fNIRS und das daraus resultierende Wissen über zugrundeliegende prototypische neuronale Prozesse in gesunden jungen und älteren Probanden ermöglicht im folgenden Schritt die Anwendung für die Untersuchung prä-pathologischer Prozesse. Da zu diesem Zeitpunkt eine krankheitsmodifizierende Behandlung der AD noch nicht möglich ist, stellt die frühzeitige Diagnose wie beschrieben ein großes Potenzial dar. Eine entscheidende Informationsquelle für das Erstellen präklinischer Diagnose-Marker bietet die Untersuchung von Patienten mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer AD im Vergleich zu Patienten mit einem geringen Risiko. Neben dem Alter als größtem allgemeinen Risikofaktor für die Entwicklung einer AD, gilt wie in Kapitel 1.1.3 beschrieben das $\epsilon 4$ -Allel des Apolipoprotein E Genes als wichtigster genetischer Risikofaktor (Brouwers et al., 2008; Corder et al., 1993). Dieses wird im Rahmen des STAC-r Models (siehe Kapitel 1.2.2) als mindernder Faktor der neuronalen Ressource im Lebensverlauf gesehen (Reuter-Lorenz & Park, 2014). Aus diesem Grund fokussieren viele Studien mittlerweile nicht nur auf dem *APOE* Effekt bereits AD erkrankter Personen, sondern vielmehr auf den Einfluss des jeweiligen *APOE* Genotypen bei gesunden Probanden aus verschiedenen Altersgruppen.

Auf struktureller Ebene wurden diese Unterschiede bereits in Neugeborenen in Form von einem größeren Volumen der grauen Substanz in frontalen Regionen bei $\epsilon 4$ -Babys beschrieben (Dean et al., 2014). Die Wirkweise des *APOE* scheint allgemein abhängig vom Alter zu sein (Wisdom, Callahan, & Hawkins, 2011), was hinsichtlich der Stichprobenauswahl ein entscheidender Faktor ist. In Probanden der zweiten Lebenshälfte konnten Studien beispielsweise eine dosisabhängige ($0x \epsilon 4 < 1x \epsilon 4 < 2x \epsilon 4$) Akkumulation von Amyloid- β Ablagerungen vor allen in kortikalen Regionen zeigen, sowie eine verringerte Amyloid- β und eine erhöhte tau Konzentration in der Cerebrospinalflüssigkeit (Reiman et al., 2009; Risacher et al., 2013). Im frontalen Kortex konnte zudem eine Hyperintensität des weißen Substanz Volumens in frontalen Regionen der $\epsilon 4$ -Allel-Trägern (Luo et al., 2016) und eine beschleunigte Verdünnung altersabhängiger Gehirnstrukturen wie dem frontalen Kortex gefunden werden (Espeseth et al., 2006). Diese Ergebnisse zeigen, dass $\epsilon 4$ -Allel-Träger verglichen mit nicht-Trägern oftmals AD-relevante strukturelle Abweichungen aufweisen (Hinrichs et al., 2011).

Funktionelle Bildgebungsverfahren wie fMRT haben zudem die Untersuchung von aufgabenspezifischer Aktivierung in Abhängigkeit des *APOE* Status ermöglicht. Die meisten Studien fokussieren auf Gedächtnisfunktionen und verwenden größtenteils Enkodierungsaufgaben. Jedoch bestehen auch hier große Diskrepanzen bezüglich der Lokalisierung der *APOE*-Unterschiede und deren Ausprägung. Während manche Studien ein verringertes BOLD Signal während der jeweiligen Aufgabe für $\epsilon 4$ -Allel-Träger verglichen zu nicht-Trägern beschreiben (Filippini et al., 2011; Frank, Hennig-Fast, Klunemann, Schmitz, & Greenlee, 2010; Mondadori et al., 2007), berichten andere vielmehr eine erhöhte aufgabenbezogene Aktivierung (Bookheimer et al., 2000; Filbey, Chen, Sunderland, & Cohen, 2010; Trachtenberg et al., 2011). Wieder andere gehen von einer reduzierten Deaktivierung des Ruhenetzwerkes in $\epsilon 4$ -Allel-Trägern aus (Persson et al., 2008) beziehungsweise einem erhöhten Ruhe-Blutfluss im medialen temporalen Kortex (Fleisher et al., 2009). Hinsichtlich der aufgabenbezogenen Aktivierung konnte erneut eine Interaktion zwischen Alter und *APOE* gefunden werden. Während jüngere $\epsilon 4$ -Probanden (19-32 bzw. 20-35 Jahre) eine erhöhte Aktivierung verglichen mit nicht-Trägern zeigten, verringerte sich die Aktivierung in älteren (50-75 bzw. 50-78 Jahre) $\epsilon 4$ -Probanden (Filbey et al., 2010; Filippini et al., 2011).

Neben Aufgaben aus der Gedächtniskategorie verwenden einige wenige Studien auch Aufgaben aus anderen kognitiven Bereichen. Eine Studie welche eine Aufgabe aus dem Bereich Wortflüssigkeit verwendete, konnte in Probanden mittleren Alters ein ähnliches Aktivierungsmuster zwischen den *APOE*-Gruppen finden. Jedoch wird von geringerer Aktivierung der $\epsilon 4$ -Allel-Träger in bilateralen inferotemporalen Regionen berichtet (Smith et al., 1999). Die einzige gefundene Studie mit einer Aufgabe aus dem Bereich der exekutiven Funktionen verwendet die Stroop-Aufgabe, bei der nicht relevante Reize inhibiert werden müssen. Es wird von einem erhöhten BOLD Signal der $\epsilon 4$ -Allel-Träger im Hippokampus und dem posterioren cingulären Kortex berichtet (Trachtenberg et al., 2011). Diese Studie ist zudem eine der wenigen Studien, die nicht lediglich $\epsilon 4$ -Allel-Träger mit nicht-Trägern vergleicht, sondern die auch den Effekt des $\epsilon 2$ -Alleles als möglichen protektiven Faktor mit einbezieht. Die Ergebnisse ergaben dasselbe Muster erhöhter aufgabenbezogener Aktivierung für sowohl die $\epsilon 4$ -Allel-Träger als auch die $\epsilon 2$ -Allel-Träger verglichen mit den „neutralen“ $\epsilon 3$ -Allel-Trägern. Die Autoren betonen auf Grund dieser Ergebnisse, die Wichtigkeit alle drei Allele in die Auswertung mit einzubeziehen, um eine verlässliche Aussage hinsichtlich des *APOE* Wirkmechanismus treffen zu können.

Während alle oben berichteten Studien die hämodynamische Antwort mittels fMRT erfassten, erhob eine weitere Studie die Unterschiede in aufgabenbezogener Gehirnoxygenierung zwischen *APOE*-Gruppen mittels fNIRS (Katzorke et al., 2017). Die Daten dieser Studie stammen aus derselben Kohorte, wie die im Rahmen der beiden Hauptstudien verwendeten Daten, basieren jedoch auf der Durchführung einer Wortflüssigkeitsaufgabe. Gefunden wurde eine vergleichbare Leistung auf Verhaltensebene von $\epsilon 4$ -Allel-Trägern gegenüber $\epsilon 3$ -Allel-Trägern. Die fNIRS-Daten zeigten jedoch eine reduzierte hämodynamische Antwort im rechten inferior frontalen Gyrus bei gleichzeitig erhöhter Antwort im mittleren frontalen Gyrus.

Auch in Hinblick auf eine mögliche Abweichung der kognitiven Leistung abhängig vom *APOE*-Allel, beziehen zunehmend mehr Studien neben den Gedächtnisfunktionen ebenfalls andere AD-relevante kognitive Domänen ein (Frank et al., 2010; Knight et al., 2014; Risacher et al., 2013; Smith et al., 2002; Swan, Lessov-Schlaggar, Carmelli, Schellenberg, & La Rue, 2005; Trachtenberg et al., 2011; Trachtenberg, Filippini, & Mackay, 2012; Wilson, Schneider, Barnes, & et al., 2002). Aus diesem Grund, haben auch exekutive Funktionen vermehrte Aufmerksamkeit erhalten und somit ist der TMT als typische Aufgabe oftmals Teil der Testbatterie.

Jedoch ist auch hier die Studienlage uneinheitlich. Es wird von keinen *APOE*-Verhaltensunterschieden für den TMT-B (Luo et al., 2016; Risacher et al., 2013; Swan et al., 2005) und den Differenzwertes TMT-B minus TMT-A (Risacher et al., 2013) berichtet, während von einem Trend (Risacher et al., 2013) beziehungsweise einer signifikant schwächeren Leistung (Luo et al., 2016) für den TMT-A berichtet wird. Zudem wird ein größerer Leistungsabbau von weiblichen $\epsilon 4$ -Trägern nach vier Jahren beschrieben (Swan et al., 2005). Eine weitere Studie fand für beide Teilaufgaben eine signifikant schlechtere Leistung für $\epsilon 4$ -Allel-Träger verglichen mit nicht-Trägern (Knight et al., 2014), jedoch konnten die Autoren eine Maskierung der Ergebnisse durch bereits beeinträchtigte Personen zeigen, welche den Unterschied nach Ausschluss eliminierten.

In Übereinstimmung mit einem Übersichtsartikel (Trachtenberg et al., 2012; Wisdom et al., 2011) lässt sich zusammenfassend sagen, dass es mit der bisherigen Studienlage nicht möglich ist, ein einheitliches Bild des *APOE*-Effektes zusammenzufügen. Ein Hauptgrund hierfür ist die Heterogenität der Studien mit Hinblick auf das Alter der Probanden, den kognitiven Status, die Aufteilung der Gengruppen und die Verwendung der Paradigmen, da alle diese Faktoren mit dem *APOE*-Effekt zu interagieren scheinen.

3.2 Ziel und Hypothesen

Ziel

Das Ziel des ersten Teils der Hauptstudie war es, die im Rahmen der Vorstudie standardisierte Version des TMT für fNIRS zu verwenden, um einen möglichen *APOE*-Gruppenunterschied in Hinblick auf die aufgabenbezogene hämodynamische Antwort in gesunden älteren Probanden zu untersuchen. Bisherige Studien fokussierten oftmals auf Gedächtnisfunktionen, sodass nach unserem Wissen, bisher nur eine Studie hinsichtlich des *APOE*-Effektes überhaupt besteht, die die Gehirnaktivierung während einer exekutiven Aufgabe untersucht. Trotz der klinischen Relevanz des TMT liegen aufgrund dessen schwieriger Umsetzung für bildgebende Verfahren hierzu noch keinerlei Studien vor. Um auf relevante Art und Weise zu einem besseren Verständnis des *APOE*-Effektes beitragen zu können, waren folgende Punkte in Hinblick auf die Stichprobenauswahl von besonderer Bedeutung:

- eine begrenzte Altersspanne der Probanden
- eine gründliche Untersuchung des kognitiven Niveaus der Probanden
- den Einbezug aller drei Allele ($\epsilon 2$, $\epsilon 3$ und $\epsilon 4$).

Hypothesen

1. Trotz der uneinheitlichen Studienlage wird aufgrund der oben genannten Kriterien zur sorgsamsten Stichprobenauswahl davon ausgegangen, dass zwischen den *APOE*-Gruppen kein Verhaltensunterschied sowohl in Hinblick auf Fehler als auch in Hinblick auf die Reaktionszeit sichtbar wird.
2. Der genaue Effekt des *APOE* $\epsilon 4$ -Allels auf die hämodynamische Antwort lässt sich durch die fehlenden Studien hinsichtlich des TMT und der allgemein heterogenen Ergebnisse nicht vorher sagen. Einheitlich ist jedoch das Vorliegen eines *APOE*-Effektes, welcher entweder mehr oder weniger Aktivierung bestimmter Regionen beinhaltet. Ausgehend von der Vorstudie und anderen Vorbefunden wird von einem Interaktionseffekt zwischen *APOE*-Gruppe und Region ausgegangen. $\epsilon 4$ -Allel-Träger zeigen eine Hyperfrontalität im mPFC bei gleichzeitiger Hypoaktivierung im vPFC und gegebenenfalls ein abweichendes Aktivierungsmuster.
3. Aufgrund der geringen Anzahl an Studien, die das $\epsilon 2$ -Allel in der Auswertung berücksichtigen, kann keine klare Hypothese getroffen werden, sodass gemäß der vermuteten

gegenteiligen Wirkung des $\epsilon 2$ -Allels auf die AD Genese zunächst ebenfalls vom gegenteiligen Effekt auf die hämodynamische Antwort ausgegangen wird. Dies würde bedeuten, dass $\epsilon 2$ -Allel-Träger ein spezifischeres Oxygenierungsmuster in aufgabenrelevanten Regionen des frontalen Kortex zeigen und weniger starke Aktivierung im mPFC bei stärkerer Oxygenierung im vPFC verglichen mit der Risikogruppe.

3.3 Methoden

3.3.1 Ablauf und Methoden der Vogelstudie

Alle berichteten Daten der beiden Hauptstudien wurden im Rahmen der sogenannten „Vogelstudie“, einer longitudinalen Studie am Universitätsklinikum Würzburg zum Thema „Früherkennung von Alzheimer Demenz“, welche von der Vogelstiftung Dr. Eckernkamp finanziert wurde, erhoben. In dieser Studie wurden auf der Grundlage von Daten des Einwohnermeldeamts 5600 Personen, die zwischen April 1936 und März 1941 geboren wurden, angeschrieben und mittels einer Informationsveranstaltung zur Studienteilnahme eingeladen. In den ersten drei Jahren war der Einschluss von je ca. 200 Probanden pro Jahr vorgesehen. Alle Probanden werden drei und sechs Jahre nach der ersten Untersuchung erneut eingeladen (Polak et al., 2017). Grundlage der hier beschriebenen Hauptstudien sind die Messungen des ersten Untersuchungszeitpunkts. Die Studie und alle verwendeten Methoden wurden vom Ethikkomitee der medizinischen Fakultät der Universität Würzburg genehmigt und korrespondieren mit der neusten Version der Deklaration von Helsinki (2013). Alle Probanden die laut Selbstauskunft im Rahmen eines kurzen Telefonscreenings keine schwerwiegende neurologische, psychiatrische oder internistische Erkrankung in den letzten 12 Monaten erlitten hatten oder an einer schweren unkorrigierten Seh- oder Hörschädigung litten wurden zum ersten Untersuchungstermin eingeladen. Nach der Abfrage der übrigen Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Kapitel 3.3.2 für eine ausführliche Beschreibung) und der Unterzeichnung der Einverständniserklärung erfolgte eine körperliche und psychiatrische Untersuchung durch einen Prüfarzt sowie eine Blutentnahme zur Bestimmung der Kandidatengenvarianten (z.B. *APOE*) und weiterer Routinelaborwerte (z.B. kleines Blutbild, Blutsenkungsgeschwindigkeit, Leberwerte, TSH, Vitamin B12, Homocystein, Cholesterin etc.). Im Anschluss bearbeiteten die Probanden diverse Selbstauskunftsbögen und Screeningtests. Neben den im Rahmen der Vorstudie beschriebenen Tests (EHI und GDS) wurde das „Becks-

Depression-Inventar 2“ (BDI-II; Beck, Ward, Mendelson, Mock, & Erbaugh, 1961; Hautzinger M, 2006) vorgelegt. Dieses fragt mittels 21 Items die diagnostischen Kriterien einer unipolaren Depression angelehnt an das DSM-IV ab. Zudem füllten die Probanden einen ausführlichen Anamnesebogen aus in dem beispielsweise nach Vorerkrankungen, Medikamenteneinnahme, subjektiven Gedächtnisstörungen, der Familienanamnese etc. gefragt wurde.

Zudem wurde der „Anxiety Sensitivity Index 3“ (ASI-3; Reiss, Peterson, Gursky, & McNally, 1986; Taylor et al., 2007) erhoben, welcher in 18 Items (5-stufige Skala von „stimme gar nicht zu“ bis „stimme völlig zu“) die Neigung körperliche Empfindungen als Bedrohung zu interpretieren, erfragt (z.B. „Es macht mir Angst, wenn mein Herz schnell schlägt“ oder „Wenn sich meine Kehle eng anfühlt, habe ich Angst, dass ich ersticken könnte“). Dies wird einerseits mit der Entstehung psychischer Störungen in Verbindung gebracht (Olthuis, Watt, & Stewart, 2014), konnte aber andererseits auch in verschiedenen Probandengruppen die Messungen unterschiedlich beeinflussen.

Der „Bayer Activities of Daily Living“ Fragebogen (B-ADL; Hindmarch, Leffeld, de Jongh, & Erzigkeit, 1998) zur Überprüfung der Alltagskompetenzen als wichtiges Diagnosekriterium zur Unterscheidung eines MCI von einer AD wurde von den Probanden ausgefüllt. Dieser besteht aus 25 Items bei denen mittels einer Skala von 1 (nie) bis 10 (immer) Schwierigkeiten in der Bewältigung alltäglicher Aufgaben (z.B. einkaufen gehen, Geld abzählen, Haushaltsgeräte bedienen, etc.) gekennzeichnet werden sollen.

Darüber hinaus füllten Probanden eine modifizierte Version des SSQ-Screeningfragebogens des „Diagnostischen Expertensystems für psychische Störungen“ (DIA-X; Wittchen, 1997) aus, um das Vorliegen anderer psychischer Störungen neben der psychiatrischen Untersuchung messbar abzufragen. Dieser besteht aus 23 Fragen mit dichotomer Antwortmodalität (z.B. „Haben Sie in den letzten 12 Monaten versucht, sich selbst zu verletzen?“).

Abschließend folgten zwei Messinstrumente zur Erhebung des ungefähren Intelligenzniveaus um diesbezüglich mögliche Gruppenunterschiede festzustellen: Erstens, der „Subtest 3 des Leistungsprüfungssystem 50+“ (LPS-3 50+; Sturm, Willmes, & Horn, 1993) der nonverbales schlussfolgerndes Denken erhebt. Dargeboten werden hierbei 40 Reihen mit je 8 Symbolen, wobei pro Reihe das Symbol gekennzeichnet werden soll, welches nicht zu den übrigen passt. Insgesamt sollten die Probanden in 5 Minuten möglichst viele Reihen bearbeiten. In der 50+ Version sind die Symbole im Vergleich zur klassischen Version entsprechend größer abgedruckt und es liegen separate Normwerte für diese Altersklasse vor. Zweitens, wurde

ergänzend zum LPS-3 50+ der „Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest“ (MWT-B; Lehrl, 2005) durchgeführt, da dieser als reliables Maß der prämorbidem Intelligenz angesehen wird. Dieser Test ist ähnlich aufgebaut wie der LPS-3 mit dem Unterschied, dass hier in jeder von 37 Reihen von fünf Begriffen ansteigender Schwierigkeit der Begriff mit einer tatsächlichen Bedeutung zwischen vier fiktiven Wörtern gekennzeichnet werden sollte.

Zudem führte die Studienassistentin analog zur Vorstudie den MMST (Folstein, Robins, & Helzer, 1983; Kalbe et al., 2004) sowie den DemTect (Kalbe et al., 2004) als Demenzscreening-Verfahren durch.

Im Anschluss erfolgte eine ausführliche neuropsychologische Testung zur Einschätzung verschiedener kognitiver Funktionen (z.B. Gedächtnis, exekutive Funktionen und Aufmerksamkeit). Gedächtnisfunktionen wurden mittels drei Testverfahren erfasst.

Zum einen mittels des „Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest“ (VLMT; Helmstaedter, Lendt, & Lux, 2001). Dieser umfasst in fünf Durchgängen das Lernen und Abrufen einer aus 15 Wörtern bestehender, verbal dargebotenen Wortliste, sowie der einmaligen verbalen Darbietung einer Interferenzliste ebenfalls bestehend aus 15 Wörtern, gefolgt vom Abruf der 1. Wortliste. Nach 30 Minuten erfolgte erneut der Abruf der 1. Wortliste sowie die verbale Darbietung einer Wiedererkennungsliste, welche aus den Begriffen der 1. Wortliste und der Interferenzliste sowie 20 weiteren Wörtern die phonematisch oder semantisch Ähnlichkeiten mit den Begriffen der Wortlisten haben, besteht. Der Test erhebt so nicht nur das Kurzzeit- bzw. Arbeitsgedächtnis sondern auch verschiedene Parameter des deklarativen episodischen Langzeitgedächtnisses (Helmstaedter et al., 2001).

Darüber hinaus wurden Gedächtnisfunktionen mittels der Untertests Zahlenspanne und Blockspanne vorwärts aus der „revidierten Wechsler Memory Scale“ (WMS-R; Härting C. et al., 2000) erhoben. Diese Arbeitsgedächtnisaufgabe testet die verbale bzw. visuelle Merkspanne in dem Zahlenfolgen wachsender Länge unmittelbar nachgesprochen werden bzw. auf einem Brett befestigte Würfel in einer bestimmten Reihenfolge angetippt werden sollen.

Der dritte Test in der Kategorie der Gedächtnisfunktionen war der unmittelbare sowie verzögerte Abruf des „Rey-Osterrieth Complex Figure“ Tests (CFT; Osterrieth, 1944; Rey, 1941). Hierbei soll eine komplexe Figur zunächst unmittelbar und dann verzögert aus dem Gedächtnis aufgemalt werden. Somit erhebt der Test sowohl das visuelle Kurz- als auch das Langzeitgedächtnis.

Die Exekutiven Funktionen wurden ebenfalls mittels drei unterschiedlicher Testreihen erhoben.

Erstens, mittels des formallexikalischen Flüssigkeits- und Kategorienwechselltests aus dem „Ravensburger Wortflüssigkeitstest“ (RWT; Aschenbrenner, Tucha, & K., 2000). Hierbei sollten innerhalb von zwei Minuten möglichst viele Wörter mit dem Anfangsbuchstaben P (Flüssigkeitstest) bzw. mit den Anfangsbuchstaben G und R im Wechsel (Kategorienwechselltest) produziert werden. Diese Tests erfassen das divergente Denken bzw. allgemeine Problemlösefähigkeiten.

Zweitens, zwei Untertests der „Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung“ (TAP; Zimmermann & Fimm, 1993). Zum einen der Subtest „Inkompatibilität“ in dem die Interferenzkontrolle falscher Antworttendenzen gemessen wird. In diesem Fall werden auf beiden Seiten eines Fixationspunktes nach links und rechts zeigende Pfeile dargeboten, auf die abhängig von der Pfeilrichtung jedoch unabhängig vom Präsentationsort mit der rechten bzw. linken Hand reagiert werden soll. Ein kompatibler Reiz zum Beispiel ein nach links zeigender Pfeil wird auf der linken Seite des Fixationspunktes präsentiert, kann dieselbe Reaktion (in diesem Fall ein Tastendruck der linken Hand) erfordern wie ein inkompatibler Reiz zum Beispiel ein nach links zeigender Pfeil wird auf der rechten Seite des Fixationspunktes präsentiert.

Drittens, kam die „Go/NoGo“ Aufgabe der TAP zum Einsatz, die das selektive Ausführen einer Antworttendenz erfordert. Während auf das X auf dem Bildschirm mit einem Tastendruck reagiert werden sollte, musste der Tastendruck beim Erscheinen eines + unterdrückt werden.

Drittens wurde der erste Teil des CFT (Osterrieth, 1944; Rey, 1941) zur Erhebung der exekutiven Funktionen verwendet. Hierbei soll die oben bereits erwähnte komplexe Figur zunächst abgezeichnet werden, wodurch visuell-konstruktive Fähigkeiten und das Planungsvermögen gemessen werden können.

Im Rahmen der Aufmerksamkeitstestung kamen zwei Untertests der TAP (Zimmermann & Fimm, 1993) zum Einsatz:

Erstens, der Untertest „Alertness“ bei dem sowohl tonische/intrinsische Aufmerksamkeit (Reaktionszeitmessung nach Erscheinen eines Stimuli auf dem Bildschirm) wie auch phasische Aufmerksamkeit (zeitliche Ausrichtung des Aufmerksamkeitsfokuses durch Hinweissignal vor Erscheinen des Stimuli) gemessen wird.

Zweitens, der Untertest „Geteilte Aufmerksamkeit“ bei der im Rahmen einer „dual-task“ Aufgabe sowohl auf das Erscheinen eines bestimmten visuellen Reizes aus einer Reihe

verschiedener Reize auf dem Bildschirm als auch parallel auf das zweimalige Ertönen eines über Lautsprecher präsentierten Tones reagiert werden sollte.

Am Nachmittag des Testtages erfolgte zunächst die fNIRS Untersuchung. Hier wurden fünf unabhängige Messungen durchgeführt: Parietale Ruhemessung, parietale Aufgabe: Winkeldiskrimination (Vannini et al., 2004), Frontale Ruhemessung, Frontale Aufgabe 1: „Verbal Fluency Test“ (VFT; Hock et al., 1997) und frontale Aufgabe 2: TMT. Die Reihenfolge der Testdarbietung wurde pseudorandomisiert, sodass sowohl die Reihenfolge der Gehirnregion (frontal, parietal) als auch die beiden frontalen Tests alternierend dargeboten wurden.

In der vorliegenden Dissertation liegt der Schwerpunkt, wie oben beschrieben, auf der Auswertung der TMT Daten. Während des Wechsels der NIRS Haube von frontalen auf parietale Regionen erhielten die Probanden die deutsche Version des „Positive And Negative Affective Schedule“ (PANAS; Krohne, Egloff, Kohlmann, & Tausch, 1996; Watson, Clark, & Tellegen, 1988) mit der die momentane Stimmungslage erhoben werden kann, um für einen Gruppenunterschied im wahrgenommenen Stresslevel während des Tests kontrollieren zu können. Der Fragebogen besteht aus 20 Adjektiven, wovon zehn positive (z.B. aktiv, angeregt, wach, entschlossen) und zehn negative Empfindungen (z.B. gereizt, verärgert, durcheinander, ängstlich) ausdrücken. Mittels einer fünfstufigen Skala (von „gar nicht“ bis „äußerst“ zutreffend) soll eingeschätzt werden in wie weit diese Empfindung momentan zutrifft.

Vor dem Ende des Testtages erfolgte die Messung der Vagus Somatosensorischen Evozierten Potentiale (Fallgatter et al., 2003), die an dieser Stelle lediglich zur vollständigen Darstellung des Testtages erwähnt werden soll. Alle Probanden die den ersten Testtag absolvierten werden nach drei Jahren zu einer Verlaufsuntersuchung eingeladen.

Zur genaueren Studienbeschreibung wird an den Übersichtsartikel zur Vogelstudie von Polak und Kollegen (2017) verwiesen.

3.3.2 Stichprobenbeschreibung

Im Rahmen der oben beschriebenen Studie erschienen 608 Probanden zum ersten Untersuchungstermin. Davon erfüllten vier die zu Beginn des Studientages mündlich abgefragten Ein- und Ausschlusskriterien (schwerwiegende neurologische, psychiatrische oder internistische Erkrankung in den letzten 12 Monaten oder eine schweren unkorrigierte Seh- oder Hörschädigung) nicht, sodass 604 Probanden die Studie tatsächlich antraten.

Probanden, die für die hier berichteten fNIRS-Auswertungen berücksichtigt werden sollten, wurden in vier Schritten ermittelt (Abbildung 8 stellt das Ausschlussverfahren der Probanden für die Datenanalyse dar):

1. Schritt: Auf Basis der oben beschriebenen Screening Fragebögen wurden Probanden mit dem Hinweis auf eine schwere oder mittelgradige depressive Episode ($BDI-II \geq 20$ oder $GDS \geq 6$) sowie auf das Vorliegen einer schwerwiegenden kognitiven Beeinträchtigung ($MMST < 24$ oder $DemTect < 9$) ausgeschlossen. Zudem wurden Probanden mit dem Verdacht auf ein MCI ausgeschlossen, die mit Hilfe der sechs von Portet et al. (2006) definierten Kriterien bestimmt wurden (für eine tabellarische Auflistung siehe Anhang 6.2.1, Tabelle 17):

a. Das Vorliegen subjektiver Gedächtnisstörungen wurde als zutreffend gewertet, wenn von fünf Fragen des Patientenanamnesebogens („Sind Ihnen jemals Gedächtnisstörungen aufgefallen?“, „Haben Sie häufiger Beschwerden, wie das Vergessen von Namen von Bekannten/ das Vergessen von Telefonnummern/ das Verlegen von Dingen?“, „Haben Sie Ihre Angehörigen schon einmal darauf angesprochen?“) mindestens eine mit „Ja“ beantwortet wurde.

b. Das Kriterium der abnehmenden kognitiven Leistungen im vergangenen Jahr wurde als erfüllt angesehen, wenn der Studienarzt während der klinischen Untersuchung die Bewusstseinslage, Orientierung, Aufmerksamkeit, Wahrnehmung, Konzentration oder das Kurz- und Langzeitgedächtnis als pathologisch bewertet hat.

c. Die kognitiven Einschränkungen in der klinischen Testung wurden mittels der Ergebnisse der beiden Screening Verfahren (MMST, DemTect) sowie der neuropsychologischen Testbatterie ermittelt. Ein Wert von < 27 im MMST oder < 13 im DemTect wurde als abnorm bewertet. Zudem galt die neuropsychologische Testung als auffällig, wenn mindestens in einem der oben beschriebenen Tests der drei kognitiven Bereiche ein von der Norm abweichendes Ergebnis vorlag:

- Gedächtnis (VLMT, WMS-R, CFT)
- Aufmerksamkeit (TAP: Wachsamkeit, geteilte Aufmerksamkeit)
- Exekutive Funktionen (CFT, TAP: Inkompatibilität, GoNoGo)
- Sprache (RWT)

Dies war der Fall wenn entweder der z-Wert < -1.29 oder der t-Wert < 37.1 oder der Prozentrang $< 9.85\%$ war.

d. Keine gravierende Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens lag vor, wenn sowohl der Durchschnittswert des B-ADL unter 2,1 lag und das die zwei entsprechenden Fragen des Anamnesebogens („Kommen Sie im täglichen Leben zurecht?“ und „Versorgen Sie sich selbst hinsichtlich Körperpflege, Einkommen, Wohnung und Kochen?“) bejaht wurden.

e. Wenn der Wert des MMST > 23 und der DemTect > 8 war wurde das Kriterium des nicht Vorliegens einer Demenz laut DSM IV und ICD-10 als erfüllt angesehen.

f. Bei einem BDI Wert < 20 und einem GDS Wert < 6 wurde von der Abwesenheit einer mittel- oder schwergradigen Depression ausgegangen.

2. Schritt: Probanden mit einer (laut Selbstauskunftsbogen) länger als 12 Monate zurückliegenden Vorerkrankung des zentralen Nervensystems wurden von weiteren Analysen ausgeschlossen.

3. Schritt: Auf Basis des EHI als Links- ($\sum_{\text{rechts}} < \sum_{\text{links}}$) oder Beidhänder ($\sum_{\text{rechts}} = \sum_{\text{links}}$) eingestufte Probanden, wurden von weiteren Analysen ausgeschlossen. Zudem fielen in diesem Schritt Probanden aus der Analyse, die erhebliche Probleme mit der Durchführung des TMT aufwiesen. Dies zeigte sich entweder durch eine falsche Umsetzung des Testablaufes (z.B. durch Überblättern von Aufgaben) oder durch das mehr als einmalige Auslassen der Buchstaben beim TMT-B.

4. Schritt: Probleme bei der Genotypisierung und dadurch fehlende *APOE* Allel-Zuordnungen sowie technische Probleme die zu fehlenden fNIRS Daten führten waren zudem ein Grund für den Ausschluss von der weiteren Analyse.

5. Schritt: Das *APOE* $\epsilon 2$ -Allel wird als protektiver Faktor in Bezug auf die Entwicklung einer Alzheimer Demenz angesehen während der *APOE* $\epsilon 4$ -Genotyp als Risikofaktor betrachtet wird (z.B. Trachtenberg et al., 2011). Aufgrund dessen wurden Probanden mit dem $\epsilon 2/\epsilon 4$ -Genotyp ausgeschlossen, da eine eindeutige Gruppenzuordnung hier nicht möglich war.

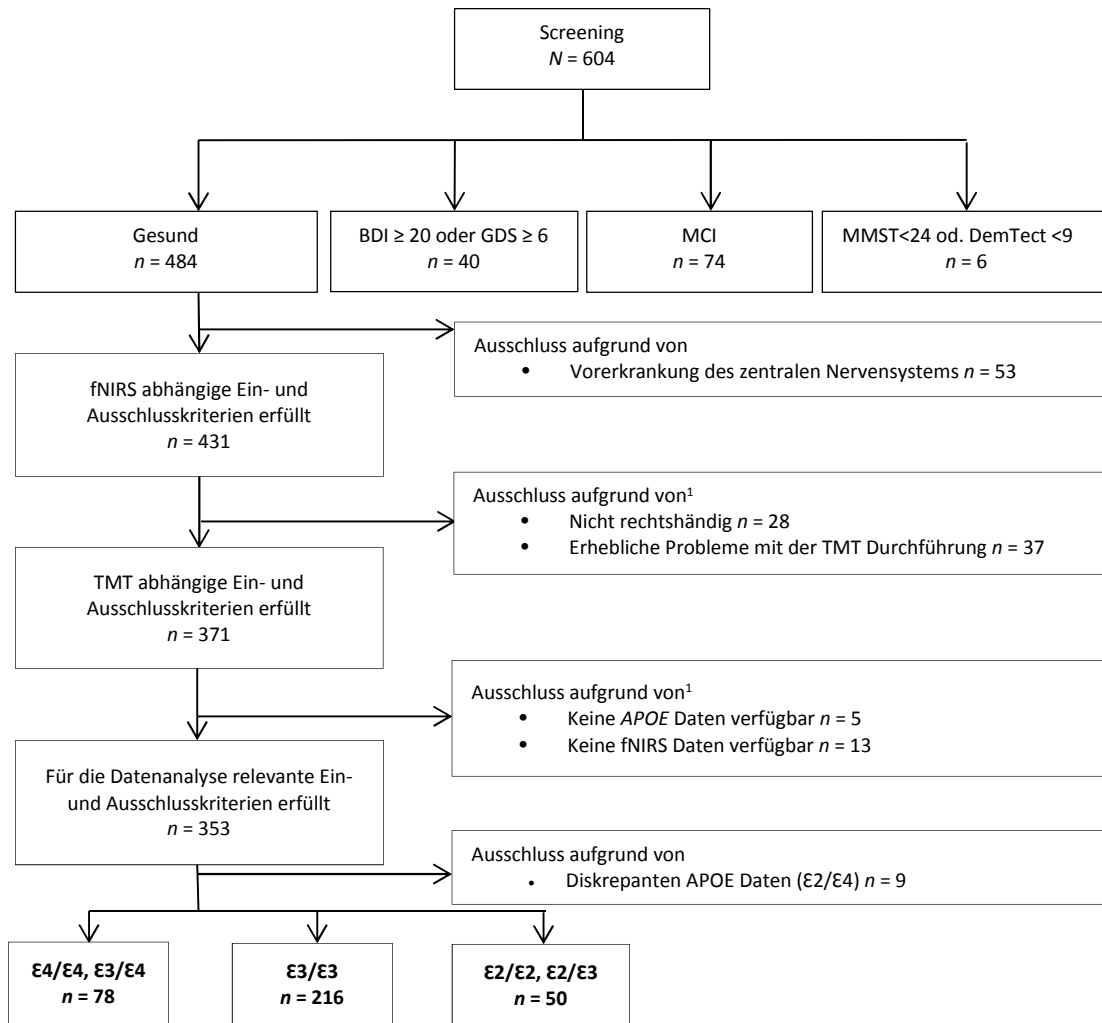


Abbildung 8: Auswahlverfahren der Stichprobe (HS1).

Angelehnt an Katzorke und Kollegen (2017). Gebrauch im Rahmen der „open access“-Veröffentlichung als Koautor gestattet.

Die verbleibenden 344 Probanden wurden gemäß des Genotyps in drei Gruppen aufgeteilt: Protektive Gruppe = ε2/ε3- und ε2/ε2-Allel-Träger, Risiko Gruppe = ε4/ε3- und ε4/ε4-Allel-Träger und Neutrale Gruppe = ε3/ε3-Allel-Träger. Charakteristika der drei Gruppen sowie der gesamten Stichprobe sind in Tabelle 5 dargestellt.

Die einfache Varianzanalyse ergab keine signifikanten Gruppenunterschiede für die numerischen Vergleiche. Lediglich der Kruskal-Wallis-Test für die dichotomen Variablen ergab ein signifikantes Ergebnis bei der positiven Familienanamnese für Demenzerkrankungen [$H(2) = 11.0, p = .004$]. Im post-hoc Mann-Whitney Test zeigte sich, dass die Risikogruppe eine signifikant häufigere positive Familienanamnese für Demenzerkrankungen sowohl im

¹ Einige Probanden erfüllen mehrere Ausschlusskriterien

Vergleich zur neutralen ($U = 6976$, $p = .004$) als auch im Vergleich zur protektiven Gruppe ($U = 1544$, $p = .010$) angegeben hat.

Tabelle 5: Stichprobencharakteristika (HS1)

	Risiko	Neutral	Protektiv	Gesamt
<i>N (m/w)</i>	78 (38/40)	216 (108/108)	50 (34/16)	344 (180/164)
<i>Alter</i>	73.7 ± 1.6	73.9 ± 1.6	74.0 ± 1.4	74.0 ± 1.5
<i>DemTect</i>	16.2 ± 2.3	16.5 ± 1.8	16.5 ± 1.9	16.4 ± 1.9
<i>MMST</i>	29.3 ± 0.9	29.2 ± 1.0	29.2 ± 1.2	29.2 ± 1.0
<i>BDI-II</i>	5.2 ± 4.1	5.5 ± 4.4	5.6 ± 4.7	5.4 ± 4.3
<i>GDS</i>	1.1 ± 1.4	1.1 ± 1.3	0.9 ± 1.3	1.1 ± 1.3
<i>B-ADL</i>	1.4 ± 0.5	1.4 ± 0.5	1.4 ± 0.6	1.4 ± 0.5
<i>ASI-III</i>	16.8 ± 13.2	16.3 ± 12.4	17.1 ± 15.8	16.6 ± 13.1
<i>LPS-3 50+</i>	64.6 ± 9.3	63.9 ± 10.6	64.3 ± 9.4	64.1 ± 10.1
<i>Schulbildung in Jahren</i>	10.6 ± 1.8	10.5 ± 1.7	10.4 ± 1.7	10.5 ± 1.7
<i>PANAS positiv</i>	3.1 ± 0.7	3.1 ± 0.8	3.2 ± 0.7	3.1 ± 0.7
<i>PANAS negativ</i>	1.2 ± 0.3	1.2 ± 0.3	1.2 ± 0.3	1.2 ± 0.3
<i>Medikamenteneinnahme</i>	69	185	42	296
<i>Subjektive Gedächtniseinschränkungen</i>	28	68	17	114
<i>Objektive Gedächtniseinschränkungen</i>	10	31	9	52
<i>positive Familienanamnese Demenz</i>	15 (19%)	20 (9%)	4 (8%)	39

3.3.3 Implementierung TMT und Untersuchungsablauf

Die Implementierung des TMT und der Untersuchungsablauf wurden identisch zur TMT-Vorstudie vorgenommen (siehe Abschnitte 2.3.2 und 2.3.3). Im Rahmen der Vogelstudie wurde die Reihenfolge der fNIRS Messungen variiert, sodass alternierend mit den frontalen oder den parietalen Messungen begonnen wurde. Zunächst fand die Messung des Ruhepotentials statt. Die beiden frontalen Aufgaben wurden ebenfalls alternierend durchgeführt, sodass der TMT mal unmittelbar nach der Ruhemessung und mal im Anschluss an den VFT durchgeführt wurde.

3.3.4 FNIRS

Die fNIRS Messung der TMT-Hauptstudie wurde äquivalent zur fNIRS Messung der TMT-Vorstudie durchgeführt (siehe Abschnitt 2.1.3.4). Die frontale Oxygenierung wurde mittels der 3x11 Kanal Optodenhaube mit Detektor #26 auf FPz orientiert gemessen.

3.3.5 APOE Genotypisierung

Die *APOE* Genotypisierung wurde durch die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) mit dem Vorwärtsprimer 5'- TAA GCT TGG CAC GGC TGT CCA AGG A – 3' und dem Rückwärtsprimer 5'- ACA GAA TTC GCC CCG GCC TGG TAC ACT GCC – 3' durchgeführt. Insgesamt enthielten 25µl der PCR Mischung 2.5µl Goldstar, 1µl 25mM MgCl₂, je 1 µl 2.5mM Nuk, 1 µl (10pmol/µl) jedes Primers, 0.3 µl Taq, 0.8 µl DMSO, 16.4 µl H₂O und 50 ng genomischer DNA. Die Zyklusbedingungen waren 95°C für fünf Minuten, 45 Sekunden bei 95°C, 45 Sekunden bei 65,2°C für 38 Zyklen, fünf Minuten bei 72°C und eine Pause bei 10°C. Das PCR Produkt mit einer Fragmentgröße von 244 bp wurde für zwei Stunden bei 37°C mittels HinP1I (New England Biolabs, Frankfurt am Main, Germany) abgebaut und dann auf eine peqGOLD MoSieve Agarose MS-500 migriert.

3.3.6 Datenanalyse

Verhaltensdaten

Erneut wurde die Anzahl korrekt verbundener Kreise (Gesamtanzahl verbundener Kreise abzüglich der Fehler) und die Fehler pro Gruppe und Bedingung separat über alle drei Blöcke gemittelt und für die Anzahl korrekt verbundener Kreise der Verhältniswert (TMT-B/ TMT-A) bestimmt.

Für die durchschnittliche Anzahl korrekt verbundener Kreise wurde eine 3 (Bedingung: TMT-A, TMT-B, Kontrollaufgabe) x 3 (Gruppe: Risiko, Neutral, Protektiv) und für die durchschnittliche Fehleranzahl eine 2 (Bedingung: TMT-A, TMT-B) x 3 (Gruppe: Risiko, Neutral, Protektiv) „mixed-model“ ANOVA berechnet und signifikante Effekte durch post-hoc *t*-Tests weiterverfolgt. Der Verhältniswert wurde mittels *t*-Tests für unabhängige Stichproben verglichen. Um mehrfaches Testen zu berücksichtigen, wurde falls notwendig die Bonferroni Korrektur verwendet. Ein zweiseitiges Signifikanzniveau mit einem Signifikanzniveau von $p <$

.05 wurde angewandt. Nicht-Sphärizität wurde durch die Greenhouse-Geisser Korrektur berücksichtigt.

FNIRS Daten

Die Vorverarbeitung der Rohdaten fand auf gleiche Weise wie bei der TMT-Vorstudie statt (siehe Abschnitt 2.3.5). Ein „moving average“, ein Cosinus sowie ein „low-pass“ Filter wurden angewendet, um sowohl niedrig- als auch hochfrequente Abweichungen aus den Daten zu eliminieren. Erneut wurde die korrelationsbasierte Signalverbesserung (CBSI) verwendet und somit ein integriertes Signal für O₂Hb und HHb ausgewertet.

Basierend auf der Studie von Schroeter, Zysset, Kruggel und von Cramon (2003) wurden die weiteren Analysen im Gegensatz zur Vorstudie nicht basierend auf den Mittelwerten sondern basierend auf Effektstärken durchgeführt, um inter- und intraindividuelle Unterschiede im differentiellen Pfadlängenfaktor des nahinfraroten Lichtes durch den Schädel besser kontrollieren zu können. Die Effektstärken wurden berechnet, indem der arithmetische Durchschnitt der Baseline von der durchschnittlichen aufgabenbezogenen Aktivierung der jeweiligen Bedingung abgezogen und das Resultat schließlich durch die Standardabweichung der Baseline geteilt wurde (\bar{X} aufgabenbezogene Aktivierung - \bar{X} Baseline / SD Baseline). Für jeden Kanal, Proband und jede Bedingung wurde hierzu zunächst die Aktivierung innerhalb der Blöcke von Sekunde 5-30 gemittelt, um die Durchschnittsaktivierung zu erhalten. Die Baseline von -10s bis -6s (im Vergleich zur Vorstudie um 2s verlängert) schloss die Lautsprecherinstruktionen aus. Abermals wurden lediglich die 32 frontalen Kanäle analysiert, während die 20 Kanäle in temporalen Regionen nicht berücksichtigt wurden.

Um gruppenspezifische Aktivierungsmuster zu untersuchen, welche sich im Rahmen der Vorstudie als relevant erwiesen, wurden innerhalb der drei Gruppen gepaarte *t*-Tests verwendet um die drei Bedingungen zu kontrastieren. Aufgrund der großen Stichprobe und der unterschiedlichen Gruppengrößen wurde die konservative Bonferroni Korrektur basierend auf einem Signifikanzniveau von $p = .05$ verwendet, um multiples Testen zu berücksichtigen.

Mit dem Ziel die spezifische Mehraktivierung einer Gruppe für die Bedingungskontraste zu untersuchen, wurde eine 2 (Bedingung: TMT-A vs. Kontrollaufgabe, TMT-B vs. Kontrollaufgabe) x 3 (Gruppe: Risiko, Neutral, Protektiv) „mixed-design“ ANOVA berechnet. Kanäle mit einem signifikanten Ergebnis oder einem Trend ($p < .1$) für die Interaktion wurden als Grundlage für die post-hoc *t*-Tests verwendet.

Für die genauere Untersuchung der Gruppenunterschiede wurde mittels der in der Vorstudie beschriebenen ROIs eine „mixed-design“ vierfach ANOVA 3 (ROI: vPFC, IPFC, mPFC) x 2 (Hemisphäre: links, rechts) x 2 (Bedingung: TMT-A vs. Kontrollbedingung, TMT-B vs. Kontrollbedingung) x 3 (Gruppe: Risiko, Neutral, Protektiv) für Gruppenunterschiede zwischen den ROIs der zwei Bedingungen berechnet. Im Anschluss erfolgten post-hoc *t*-Tests für Vergleiche innerhalb und zwischen den Gruppen.

Für alle post-hoc Gruppenvergleiche wurde falls notwendig die FDR Korrektur verwendet um mehrfaches Testen zu berücksichtigen. Ein zweiseitiges Signifikanzniveau mit einem Signifikanzniveau von $p < .05$ wurde angewandt. Nicht-Sphärizität wurde durch die Greenhouse-Geisser Korrektur kompensiert.

3.4 Ergebnisse

3.4.1 Verhaltensdaten (Hypothese 1)

Die Anzahl korrekt verbundener Kreise zeigte einen signifikanten Haupteffekt für Bedingung [$F(1.1/378.4) = 2356.9, p < .001$]. Die meisten Kreise wurden während der Kontrollbedingung (im Vergleich zu TMT-A: $t(343) = 53.0, p < .001$; im Vergleich zu TMT-B: $t(343) = 62.0, p < .001$) und mehr während des TMT-A als während des TMT-B [$t(343) = 49.2, p < .001$] verbunden. Weder der Haupteffekt für Gruppe [$F(2/341) = 0.2, p = .829$] noch der Interaktionseffekt [$F(4/682) = 0.6, p = .566$] zeigten ein signifikantes Ergebnis.

Die Auswertung der Fehler zeigte ebenfalls einen signifikanten Bedingungseffekt [$F(1/341) = 86.1, p < .001$], da mehr Fehler im TMT-B gemacht wurden [$t(343) = 11.3, p < .001$]. Der Interaktionseffekt [$F(2/341) = 1.1, p = .325$] und der Haupteffekt für Gruppe [$F(2/341) = 0.5, p = .625$] erbrachten auch hier kein signifikantes Ergebnis. Der Verhältniswert zeigte für keinen der drei Gruppenvergleiche ein signifikantes Ergebnis [Neutral vs. Risiko: $t(292) = .05, p = .610$; Neutral vs. Protektiv: $t(264) = -1.3, p < .197$; Protektiv vs. Risiko: $t(126) = 1.4, p < .159$]. Siehe Abbildung 9 und Abbildung 10.

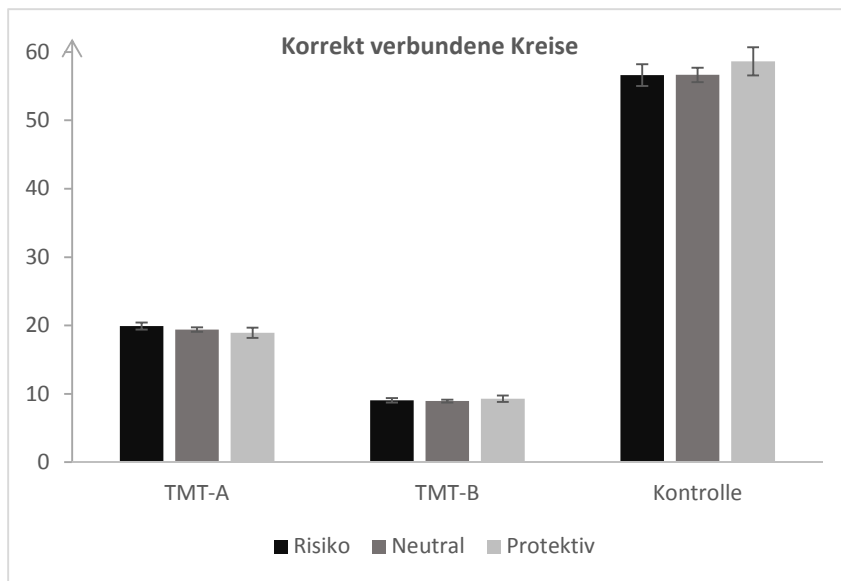


Abbildung 9: Verhaltensdaten I (HS1)

Durchschnittliche Anzahl korrekt verbundener Kreise (Anzahl gesamt verbundener Kreise – Fehler) pro Gruppe und Bedingung. Fehlerbalken geben den Standardfehler des Mittelwertes an.

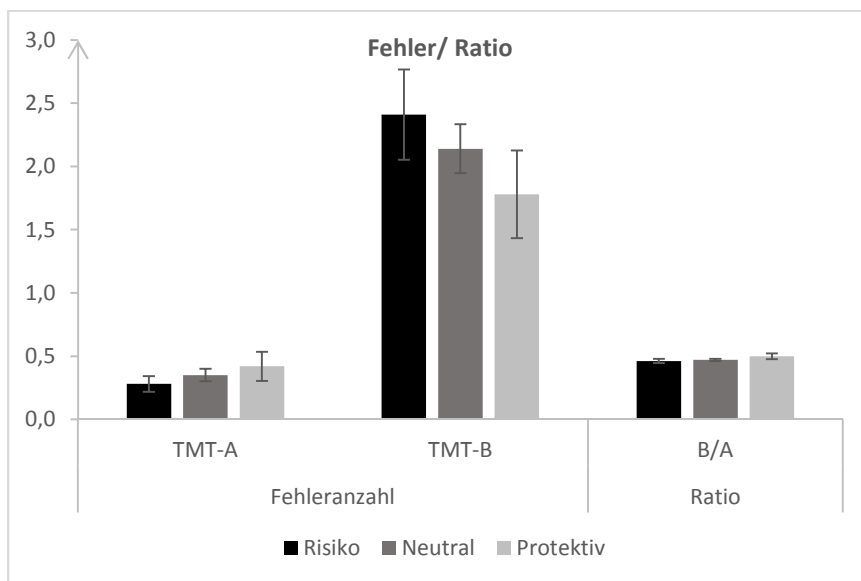


Abbildung 10: Verhaltensdaten II (HS1)

Durchschnittliche Fehleranzahl pro Gruppe und Bedingung sowie Verhältniswert B/A für alle drei Gruppen. Fehlerbalken geben den Standardfehler des Mittelwertes an.

3.4.2 FNIRS Daten (Hypothese 2 und 3)

Einzelkanalvergleiche pro Gruppe

1) Einzelkanalvergleich Neutrale Gruppe

Der Vergleich TMT-A vs. Kontrollaufgabe ergab 15 Kanäle mit signifikant höherer Aktivierung während des TMT-A. Hiervon befanden sich sechs Kanäle in der linken Hemisphäre (#7, #8, #29, #38, #39, #50) über lateralen Teilen des DLPFC (BA 9, 46) und des pars triangularis (BA 45) des vIPFC. Acht der signifikanten Kanäle lagen in der rechten Hemisphäre (#3, #4, #14, #15, #24, #25, #34, #36) über BA 9, 45 und 46 sowie über dem pars opercularis (BA 44) des vIPFC und der frontopolaren Region (BA 10). Zudem erreichte der mittige Kanal #16 über BA 10 die Signifikanzgrenze.

Der Vergleich des TMT-B vs. der Kontrollaufgabe zeigte in allen 32 Kanälen höhere Aktivierung für den TMT-B und somit im gesamten Bereich des frontalen Kortex.

Der Vergleich TMT-B vs. TMT-A erbrachte 14 Kanäle mit signifikant höherer Aktivierung während des TMT-B. Davon lagen neun Kanäle in der linken Hemisphäre (#8, #18, #28, #29, #38, #39, #40, #48, #49) über weiten Teilen des BA 10, 45, 46 sowie über dem orbitofrontalen Kortex (BA 11). Fünf Kanäle befanden sich in der rechten Hemisphäre (#3, #13, #24, #46, #47) über BA 10, 11, 44 und 45 sowie zu geringerem Maße über Teilen des prämotorischen Kortex (BA 6). Siehe Abbildung 11 für eine grafische Darstellung der Ergebnisse und Anhang 6.2.2 Tabelle 19 bis Tabelle 21 für die genauen Werte.

2) Einzelkanalvergleich Risiko Gruppe

Der Kontrast TMT-A vs. Kontrollaufgabe zeigte zwei signifikante Kanäle mit höherer Aktivierung für TMT-A, davon befand sich ein Kanal (#29) über BA 45 (pars triangularis) der linken Hemisphäre und ein Kanal (#14) in der rechten Hemisphäre über Teilen des BA 45 und BA 46 (dIPFC).

Der Vergleich des TMT-B mit der Kontrollaufgabe zeigte 22 signifikant aktivere Kanäle für den TMT-B, 12 in der linken Hemisphäre (#6, #7, #8, #17, #18, #28, #29, #38, #39, #40, #49, #50) über weiten Teilen des dIPFC (BA 9, 46), BA 45 und BA 10 (frontopolare Region) sowie in geringerem Maße über BA 44 (pars opercularis) des vIPFC sowie über BA 11 (OFC). In der rechten Hemisphäre zeigten sich neun signifikante Kanäle (#3, #4, #13, #14, #15, #24, #36, #46, #47) großflächig über BA 9, 10, 11, 44 und 45 sowie kleinflächiger über BA 46 und BA 6 (prämotorischer Kortex). Kanal #16 über BA 10 erreichte ebenfalls das Signifikanzniveau.

Der TMT-B zeigte zudem acht Kanäle mit signifikant höherer Aktivität als im TMT-A. Hiervon befanden sich fünf in der linken Hemisphäre (#7, #18, #27, #28, #49) über BA 10, 46 sowie kleinflächig über BA 9, 11, 45 und drei in der rechten Hemisphäre [#4, #5, #46) über BA 9, 10 und 11. Siehe Abbildung 11 für eine grafische Darstellung der Ergebnisse und Anhang 6.2.2 Tabelle 19 bis Tabelle 21 für die genauen Werte.

3) Einzelkanalvergleich Protektive Gruppe

Kanal #7 der Teile des linken dlPFC (BA 9, 46) erfasst, zeigte eine höhere Aktivierung für den TMT-A im Vergleich zur Kontrollaufgabe.

Der TMT-B zeigte in 16 Kanälen eine höhere Aktivierung als die Kontrollaufgabe. Hiervon waren acht Kanäle in der linken Hemisphäre (#7, #8, #18, #19, #27, #28, #29, #39) großflächig über BA 45 (pars triangularis), 46 und zu geringerem Anteil über BA 9, 44 (pars opercularis), 10 (frontopolare Region), 6 (prämotorischer Kortex). In der rechten Hemisphäre zeigten sieben Kanäle eine stärkere Aktivierung für den TMT-B (#3, #4, #5, #14, #24, #36, #46) über großen Teilen von BA 9,10 und 45 sowie kleinflächiger über BA 44, 46 und 11 (OFC). Zudem zeigte sich ein signifikanter Kanal (#37) mittig im Bereich des BA 10.

Kanal #46 über BA 10 und 11 zeigte eine höhere Aktivierung für den TMT-B im Vergleich zum TMT-A. Siehe Abbildung 11 für eine grafische Darstellung der Ergebnisse und Anhang 6.2.2 Tabelle 19 bis Tabelle 21 für die genauen Werte.

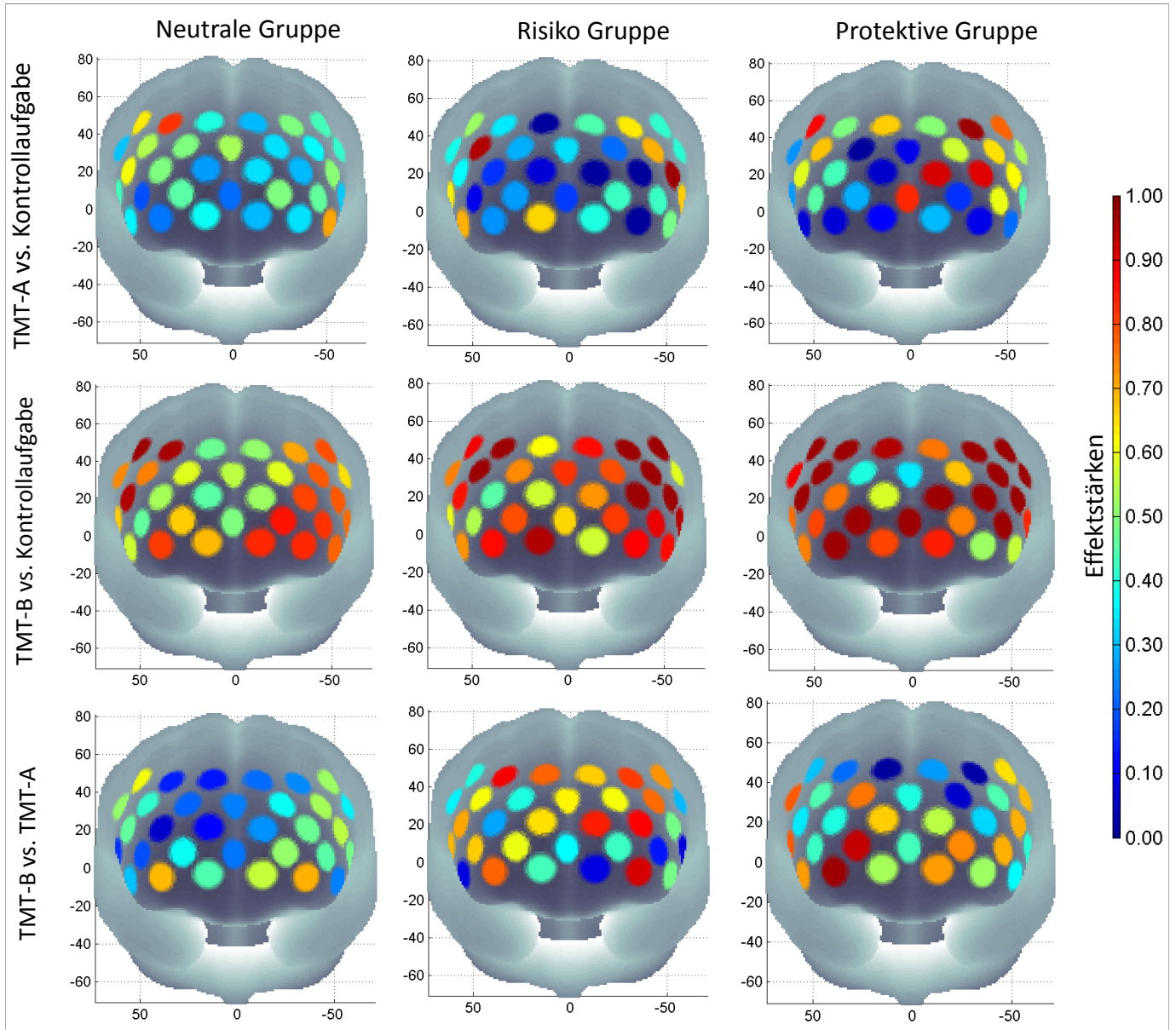


Abbildung 11: Einzelkanalvergleich pro Gruppe und Bedingung (HS1)

Dargestellt sind Effektstärken aller 32 Kanäle (auch solche die die Signifikanzgrenze nicht erreichen) in Form von Cohen's d zur Berücksichtigung der unterschiedlichen Stichprobengröße. Effektstärken von $d > 1$ wurden auf 1 gesetzt, um die Veranschaulichung von mittelstarken Effekten zu verbessern. Für genaue Werte siehe Anhang 6.2.2, Tabelle 22.

Einzelkanalvergleich zwischen den Gruppen

Die Interaktion Bedingung x Gruppe zeigte in vier Kanälen ein signifikantes Ergebnis #5 [$F(2, 340) = 4.0, p = .02$], #26 [$F(2, 340) = 3.3, p = .038$], #36 [$F(2, 340) = 3.6, p = .028$], #38 [$F(2, 340) = 3.6, p = .03$] und in einem weiteren einen Trend #4 [$F(2, 340) = 2.7, p = .071$]. Vier dieser Kanäle lag über Teilen des rechten DLPFC (BA 9) und der rechten frontopolaren und orbitofrontalen Region (BA 10, 11) sowie ein Kanal über einem Teil des linken DLPFC (BA 46).

Der Haupteffekt für Gruppe ergab zwei signifikante Kanäle #27 [$F(2, 340) = 3.6, p = .011$], #28 [$F(2, 340) = 3.1, p < .046$].

Der Haupteffekt Bedingung zeigte 29 signifikante Kanäle (alle außer Kanal #5, #25 und #34, für die genauen Ergebnisse siehe Anhang 6.2.2, Tabelle 23).

Die post-hoc Tests für den Kontrast TMT-B vs. TMT-A zeigten in Kanal #4 [$t(292) = 2.7, p < .01$] einen stärkeren Effekt der Risikogruppe im Vergleich zur neutralen Gruppe sowie einen signifikant stärkeren Effekt der protektiven Gruppe im Vergleich zur neutralen Gruppe in Kanal #36 [$t(264) = 2.6, p = .01$]. Für Details siehe Tabelle 6 und Abbildung 12.

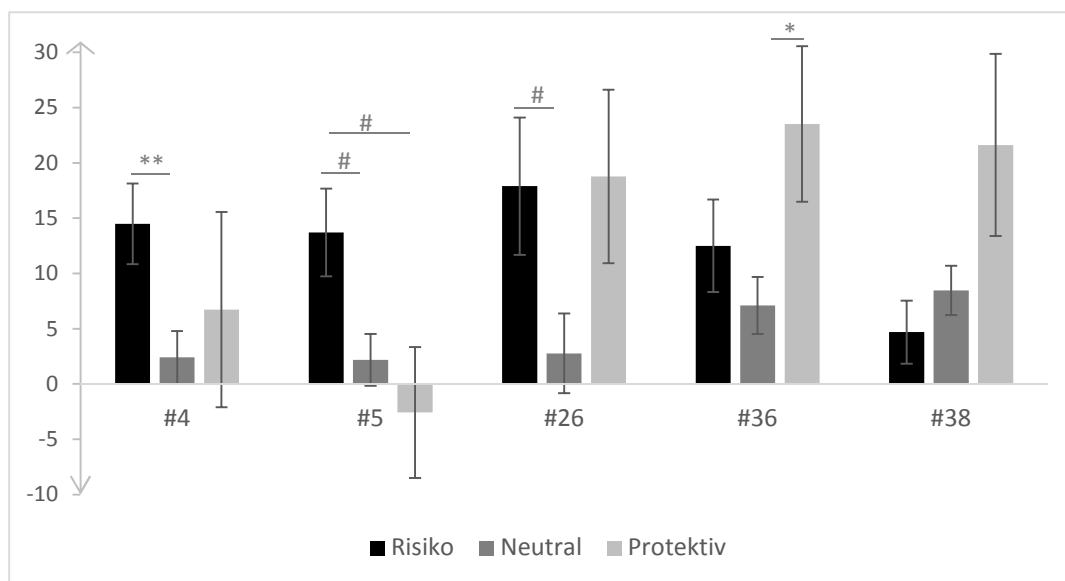


Abbildung 12: Gruppenvergleiche der Einzelkanäle (HS1)

Mittelwerte der Effektstärken in den relevanten Kanälen (# 4, 5, 26, 36, 38) des Bedingungscontrasts TMT-B vs. TMT-A in allen drei Gruppen. Berechnet wurden post-hoc gepaarte t -Tests für die Gruppenvergleiche. Die Fehlerbalken veranschaulichen den Standardfehler des Mittelwertes. ** = $p < .01$ signifikant nach Korrektur für multiples Testen, # $< .05$ nicht signifikant nach Korrektur für multiples Testen.

Tabelle 6: Gruppenvergleiche der Einzelkanäle (HS1)

Post-hoc unabhängige t -Tests für die Ergebniskanäle der ANOVA (# 4, 5, 26, 36, 38) für die drei Gruppenvergleiche pro Bedingungscontrast: a) Risiko vs. Neutral, b) Risiko vs. Protektiv, c) Neutral vs. Protektiv.

a)

Risiko vs. Neutral			
Kanal	TMT-A	TMT-B	TMT-B vs. TMT-A
4	$t(292) = -2.2, p = 0.028\#$	$t(292) = 0.7, p = 0.454$	$t(292) = 2.7, p = 0.008^*$
5	$t(292) = -1.6, p = 0.103$	$t(292) = 0.9, p = 0.361$	$t(292) = 2.5, p = 0.012\#$
26	$t(292) = -1.0, p = 0.319$	$t(292) = 1.1, p = 0.269$	$t(292) = 2.1, p = 0.033\#$
36	$t(292) = -0.8, p = 0.463$	$t(292) = 0.3, p = 0.727$	$t(292) = 1.1, p = 0.277$
38	$t(292) = -0.5, p = 0.647$	$t(292) = -1.2, p = 0.213$	$t(176.3) = -1.0, p = 0.299$

b)

Risiko vs. Protektiv			
Kanal	TMT-A	TMT-B	TMT-B vs. TMT-A
4	$t(126) = -1.3, p = 0.194$	$t(126) = -0.3, p = 0.761$	$t(126) = 0.9, p = 0.358$
5	$t(126) = -2.3, p = 0.021\#$	$t(125.0) = -0.3, p = 0.745$	$t(126) = 2.4, p = 0.019\#$
26	$t(126) = -0.0, p = 0.972$	$t(126) = -0.1, p = 0.927$	$t(126) = -0.1, p = 0.910$
36	$t(126) = -0.1, p = 0.899$	$t(126) = -1.5, p = 0.138$	$t(126) = -1.4, p = 0.156$
38	$t(126) = 0.3, p = 0.770$	$t(57.1) = -1.8, p = 0.068$	$t(60.9) = -1.9, p = 0.057$

c)

Neutral vs. Protektiv			
Kanal	TMT-A	TMT-B	TMT-B vs. TMT-A
4	$t(264) = -0.2, p = 0.863$	$t(264) = -1.0, p = 0.316$	$t(264) = -0.7, p = 0.507$
5	$t(264) = -1.3, p = 0.184$	$t(264) = -0.5, p = 0.647$	$t(264) = 0.8, p = 0.401$
26	$t(264) = 0.8, p = 0.446$	$t(264) = -1.1, p = 0.281$	$t(264) = -1.9, p = 0.057$
36	$t(264) = 0.5, p = 0.645$	$t(264) = -2.0, p = 0.035\#$	$t(264) = -2.6, p = 0.010^*$
38	$t(264) = 0.7, p = 0.488$	$t(55.6) = -1.0, p = 0.319$	$t(56.3) = -1.5, p = 0.129$

* = Signifikantes Ergebnis nach FDR Korrektur, # = signifikantes Ergebnis dass FDR Korrektur nicht standhielt.

ROI Analyse zwischen den Gruppen

Die ANOVA erbrachte signifikante Haupteffekte für Region [$F(2, 682) = 9.6, p < .001$] und Bedingung [$F(1, 341) = 57.4, p < .001$] sowie einen signifikanten dreifach Interaktionseffekt für Region x Bedingung x Gruppe [$F(4, 682) = 3.2, p < .05$]. Alle anderen Haupteffekte und Interaktionen erbrachten keinen signifikanten Effekt (für Details siehe Anhang). Aufgrund dessen wurde für die post-hoc Tests die Aktivierung der ROIs für beide Hemisphären summiert und die drei ROIs mPFC, vPFC und IPFC für die weitere Analyse verwendet.

Unter allen Gruppenvergleichen erbrachte lediglich der Vergleich Risiko vs. Neutral eine höhere Aktivierung für die Risikogruppe im mPFC für den Kontrast TMT-B vs. TMT-A [$t(292) = 2.5, p < .05$]. Jedoch zeigte sich zudem ein Trend für eine höhere Aktivierung der protektiven Gruppe im vPFC ebenfalls für den Kontrast TMT-B vs. TMT-A verglichen mit der Risikogruppe. Zudem konnte eine Tendenz für eine höhere Aktivierung der neutralen und der protektiven Gruppe im mPFC für den TMT-A, verglichen mit der Risikogruppe, gefunden werden (Details siehe Tabelle 8, sowie Abbildung 13 bis Abbildung 15).

Die neutrale sowie die Risiko Gruppe zeigte in allen drei Regionen eine stärkere Aktivierung für den TMT-B verglichen zum TMT-A. In der Risikogruppe hielt der Bedingungseffekt im mPFC der Korrektur für multiples Testen nicht stand während dieser im vPFC und IPFC erfolgreich war (siehe Tabelle 7).

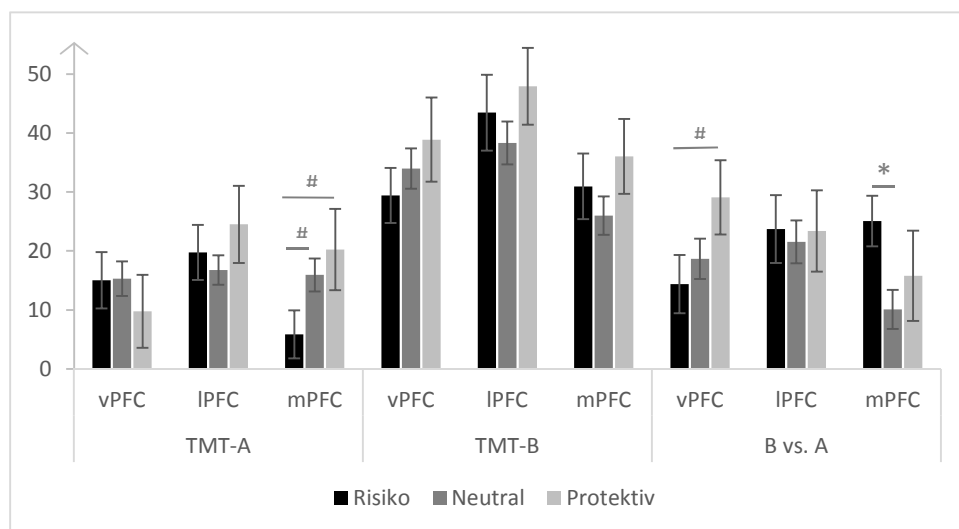


Abbildung 13: ROI-Gruppenvergleiche (HS1)

Mittelwerte der Effektstärken der drei ROIs (vPFC, mPFC, IPFC) pro Bedingung getrennt. Berechnet wurden post-hoc gepaarte t -Tests für die Gruppenvergleiche. Die Fehlerbalken veranschaulichen den Standard Fehler des Mittelwertes. ** = $p < .01$, * = $p < .05$

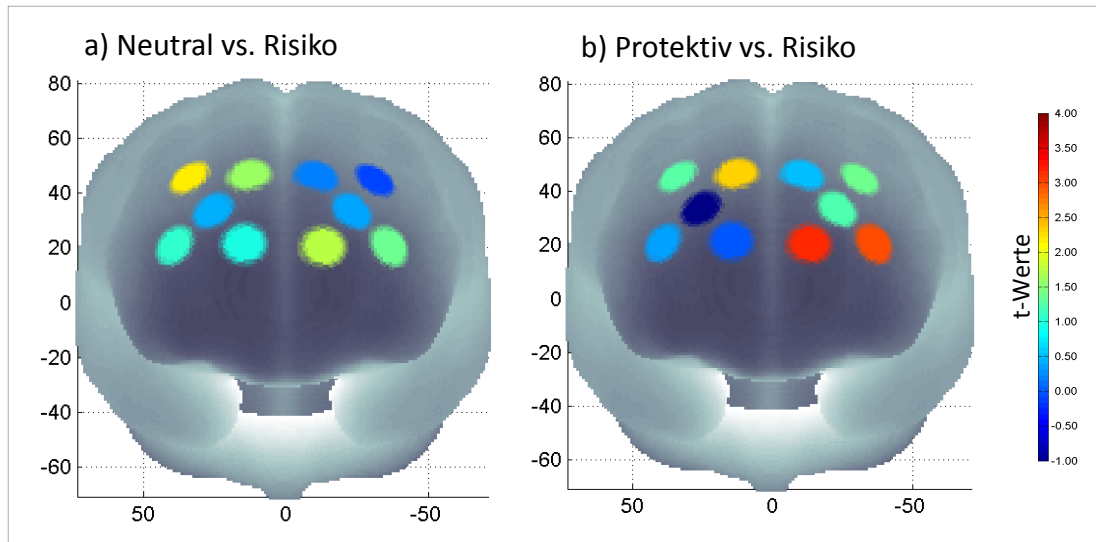


Abbildung 14: APOE-Effekt für den Kontrast TMT-B vs. TMT-A (HS1).

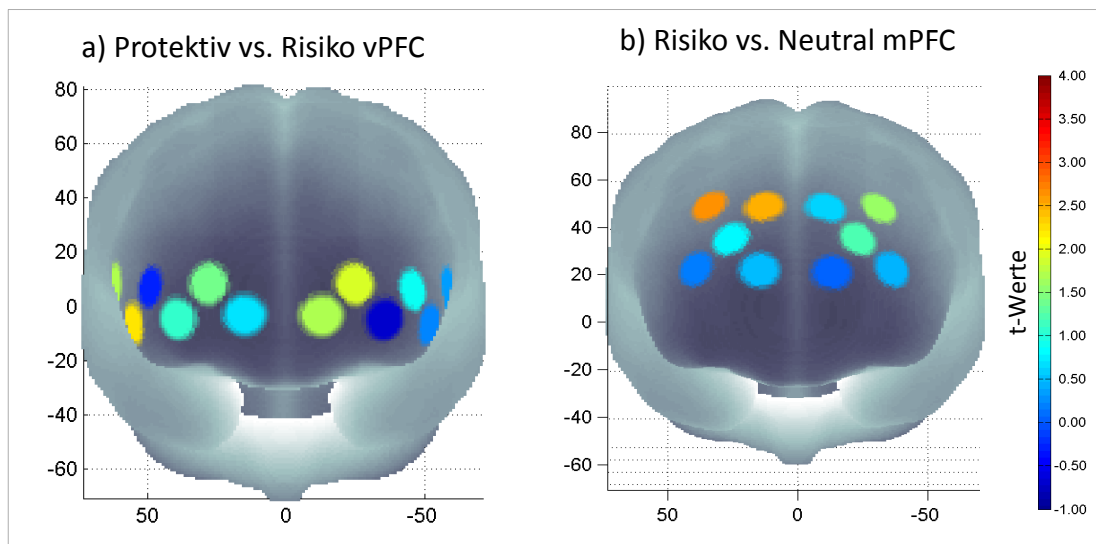


Abbildung 15: APOE-Effekt für den Kontrast TMT-A vs. Kontrollaufgabe im mPFC (HS1)

Tabelle 7: Bedingungseffekt innerhalb der Gruppen (HS1)

Post-hoc gepaarter t-Tests für den Unterschied zwischen TMT-A und TMT-B innerhalb der Gruppen pro ROI.

	Risiko (df = 77)		Neutral (df = 215)		Protektiv (df = 49)	
	t-Wert	p-Wert	t-Wert	p-Wert	t-Wert	p-Wert
vPFC	-2.9	<.01*	-5.5	<.001*	-4.6	<.001*
IPFC	-4.1	<.001*	-5.9	<.001*	-3.4	.001*
mPFC	-5.8	<.001*	-3.0	<.01*	-2.1	.044

* = Signifikantes Ergebnis nach FDR Korrektur

Tabelle 8: ROI-Gruppenvergleiche pro Bedingung (HS1)

Post-hoc t-Test für unabhängige Stichproben des ROI-Gruppenvergleichs für alle Bedingungs-kontraste pro ROI (vPFC, IPFC, mPFC).

		Risiko vs. Neutral (df = 292)	Risiko vs. Protektiv (df = 126)	Neutral vs. Protektiv (df=264)
TMT-A	vPFC	$t = -0.04, p = .962$	$t = 0.7, p = .498$	$t = 0.8, p = .417$
	IPFC	$t = 0.6, p = .555$	$t = -0.7, p = .546$	$t = -1.3, p = .205$
	mPFC	$t = -1.9, p = .056 \#$	$t = -1.9, p = .057 \#$	$t = -0.6, p = .517$
TMT-B	vPFC	$t = -0.7, p = .477$	$t = -1.2, p = .250$	$t = -0.6, p = .537$
	IPFC	$t = 0.7, p = .474$	$t = -0.5, p = .643$	$t = -1.2, p = .242$
	mPFC	$t = 0.8, p = .439$	$t = -0.6, p = .556$	$t = -1.3, p = .179$
TMT-B	vPFC	$t = -0.7, p = .506$	$t = -1.8, p = .068 \#$	$t = -1.4, p = .177$
vs.	IPFC	$t = -0.03, p = .756$	$t = -0.3, p = .973$	$t = -0.2, p = .822$
TMT-A	mPFC	$t = 2.5, p = .014^*$	$t = 1.1, p = .256$	$t = -0.7, p = .464$

* = Signifikantes Ergebnis nach FDR Korrektur. # = Trend ($p < .1$)

3.5 Diskussion

Die in der beschriebenen Stichprobe ermittelte *APOE*-Allel Verteilung (Risiko 22 %, Neutral 61%, Protektiv 14%, $\epsilon 4/\epsilon 2$ 3%) ist vergleichbar mit der gesellschaftlichen Verteilung (Deuschl & Maier, 2016) und kann somit als repräsentative Grundlage für die Untersuchung des *APOE* Effektes genutzt werden.

Die beschriebenen Ergebnisse zeigen wie erwartet, dass sich die drei *APOE*-Gruppen auf Verhaltensebene weder hinsichtlich der Reaktionszeit noch der Fehleranzahl unterscheiden. Auch der Verhältniswert führte zu keinem Gruppenunterschied. Dies ist in Übereinstimmung mit einer Studie, die in verschiedenen kognitiven Domänen, nicht jedoch dem TMT, ebenfalls keine Verhaltensunterschiede beim Vergleich aller sechs Genotypen gefunden hat (D. Bunce et al., 2014).

Gemäß der Hypothesen einiger Studien (D. Bunce et al., 2014; Knight et al., 2014; Wisdom et al., 2011), kann davon ausgegangen werden, dass die Diskrepanzen der hiesigen Ergebnisse mit den beschriebenen Studien (Knight et al., 2014; Luo et al., 2016; Risacher et al., 2013; Swan et al., 2005) durch konfundierende Faktoren verursacht wurden. Während alle Studien lediglich $\epsilon 4$ -Allel-Träger mit nicht-Trägern vergleichen, geben zwei Studien keine Altersspanne an (Knight et al., 2014; Swan et al., 2005) und beruhen zwei Studien auf einer großen Altersspanne von 55-90 Jahren (Luo et al., 2016; Risacher et al., 2013). Da jedoch mehrere

Autoren einen unterschiedlichen Einfluss von *APOE* in verschiedenen Altersgruppen zeigen konnten (Filbey et al., 2010; Filippini et al., 2011; Trachtenberg et al., 2012; Wisdom et al., 2011), ist der Einschluss einer möglichst kleinen Altersspanne für das Erzielen eines verlässlichen Ergebnisses entscheidend. Zum anderen wird vermutet, dass bereits beeinträchtigte Probanden in vielen Stichproben eingeschlossen sein könnten und dies zu unterschiedlichen Ergebnissen führt ("prodromaler Effekt" nach D. Bunce et al., 2014). Diese Vermutung konnte in einer Studie, durch den Ausschluss von Probanden welche im Verlauf von 10 Jahren eine AD entwickelt haben, bestätigt werden (Knight et al., 2014). Zwei der berichteten Studien, filtern den kognitiven Status der Stichprobe lediglich mittels des MMST und verwenden zudem einen sehr hohen Grenzwert von 23 bzw. 24 Punktwerten (Knight et al., 2014; Swan et al., 2005). Die Altersspanne der hier beschriebenen Stichprobe ist mit 7 Jahren (70-77 Jahre) sehr gering. Zudem kann der kognitive Status als homogen bezeichnet werden, da die Probanden diesbezüglich sowohl klinisch durch einen Studienarzt als auch testpsychologisch mittels einer ausführlichen Testbatterie überprüft und MCI Patienten nach den Richtlinien von Portet und Kollegen (2006) gefiltert wurden. Auf Grund dessen, wird der ausgebliebene Verhaltenseffekt auf die sorgfältige Stichprobenauswahl zurückgeführt und somit als verlässlich gewertet.

Hinsichtlich der fNIRS Daten konnte gezeigt werden, dass sich die drei *APOE*-Gruppen sowohl bezüglich der Intensität als auch in Hinblick auf die Ausprägung der Aktivierung unterscheiden. Während die neutrale Gruppe in allen drei Kontrasten (TMT-A vs. Kontrollaufgabe, TMT-B vs. Kontrollaufgabe, TMT-B vs. TMT-A) am meisten signifikante Kanäle und somit auch den höchsten Oxygenierungsanstieg zeigte, waren es in der protektiven Gruppe am wenigsten signifikante Kanäle und nur ein geringer Bedingungsunterschied. Zudem konnte im mPFC eine erhöhte Aktivierung für den Bedingungsunterschied der Risikogruppen im Vergleich zur neutralen Gruppe gefunden werden. Bei Betrachtung der Daten, lässt sich feststellen, dass dieser nicht etwa durch eine mehr-Aktivierung während des TMT-B zu Stande kam, sondern durch die Tendenz einer geringeren Aktivierung im TMT-A für die Risikogruppe im Vergleich zu beiden anderen Gruppen. Die protektive Gruppe zeigte zudem einen Trend für einen stärkeren Oxygenierungsanstieg im vPFC mit steigender Aufgabenschwierigkeit verglichen mit der Risikogruppe. Es konnte demnach ein komplexer *APOE*-Effekt gefunden werden.

Interessanterweise zeigte sich dieser Effekt nicht in der schwierigeren Bedingung (TMT-B), sondern während des TMT-A. Wie oben berichtet finden damit übereinstimmend zwei Studien

auch auf Verhaltensebene lediglich Verhaltensunterschiede während des TMT-A (Luo et al., 2016; Risacher et al., 2013). Aufgrund der homogenen Stichprobe könnte es sein, dass noch keine Verhaltensunterschiede zu finden sind, wohl aber eine Tendenz für Unterschiede auf der neuronalen Ebene, welche den Verhaltensunterschieden möglicherweise voraus gehen (Hinrichs et al., 2011) und erste Hinweise auf veränderte Prozesse darstellen könnten. Zudem wurde auch während einer Wortflüssigkeitsaufgabe in derselben Stichprobe ein Gruppenunterschied nur während der „einfacheren“ semantischen Bedingung gefunden (Katzorke et al., 2017), in der typischerweise mehr Wörter produziert werden, als während der phonetischen Bedingung (z.B. Tupak et al., 2012).

Den $\epsilon 4$ -Allel-Trägern gelang es, während des schwierigeren TMT-Bs, ein mit den andern Gruppen vergleichbares Oxygenierungsniveau im PFC zu erzielen, während sie im leichteren TMT-A eine Tendenz für ein reduziertes Oxygenierungsniveau im mPFC aufweisen. Diese Richtung des Gruppenunterschieds ist in Übereinstimmung mit einigen vorherigen Studien (Filippini et al., 2011; Lind et al., 2006; Mondadori et al., 2007; Smith et al., 1999).

Einige Möglichkeiten um diesen Effekt zu erklären, sollen im Folgenden dargestellt werden.

Erstens, könnte das Konstrukt der kognitiven Reserve ein möglicher Einflussfaktor sein. Boles Ponto und Kollegen (2006) zeigten, dass die Bearbeitungszeit des TMT-B mit der Anpassungsfähigkeit des zerebralen Blutfluss abnahm. Die Autoren argumentierten, dass die kognitive Reserve durch die Fähigkeit den zerebralen Blutfluss an die Aufgabenschwierigkeit anzupassen, gekennzeichnet ist. Vor diesem Hintergrund könnte argumentiert werden, dass die hier erhobenen Probanden über hohe kognitive Reserven verfügen und es ihnen dadurch gelingt den zerebralen Blutfluss der Aufgabenschwierigkeit anzupassen und die Leistung auf Verhaltensebene vergleichbar zu halten.

Eine weitere mögliche Erklärung könnte das Prinzip der antagonistischen Pleiotropie sein (D. Bunce et al., 2014; Filippini et al., 2011), welches davon ausgeht, dass ein Gen gegensätzliche Wirkungen abhängig vom Alter haben kann. So könnte eine erhöhte Gehirnaktivierung in jüngeren $\epsilon 4$ -Allel-Trägern für neurophysiologische Veränderungen sorgen, welche Alterungsprozesse vorantreiben (Filippini et al., 2011). Eine höhere synaptische Aktivierung konnte mit einer erhöhten hippokampalen Amyloid- β Ablagerung in Verbindung gebracht werden. Das *APOE* wiederum scheint einen direkten negativen Einfluss auf den Transport von Amyloid zu haben. So könnte die erhöhte Aktivierung der $\epsilon 4$ -Allel-Träger in jungen Jahren

durch erhöhte Amyloid- β Ablagerung zu einer verringerten neuronalen Aktivität im Alter führen (Bu, 2009; Cirrito et al., 2005; A. D. Cohen et al., 2009; Filippini et al., 2011).

Eine wieder andere Erklärung für den gefundenen *APOE*-Effekt könnte ein Unterschied im zerebralen Blutfluss unter Ruhebedingungen sein. Filippini und Kollegen (2011) fanden beispielsweise einen reduzierten Ruhe-Blutfluss für $\epsilon 4$ -Allel-Träger unter anderem im anterioren cingulären Kortex, welcher direkt an den dlPFC (hier: ROI mPFC) angrenzt und eng mit diesem verbunden zu sein scheint. Es wäre demnach möglich, dass das aus der Ruhephase kommende Gehirn der $\epsilon 4$ -Allel-Träger während des vergleichsweise einfachen TMT-A, noch nicht die volle Leistung vollbringt, sondern in einer Art „Stand-by“ Modus für kompliziertere Aufgaben verbleibt. Die herausforderndere Aufgabe des TMT-B führt im Anschluss zu einer Aktivierung der vollen Kapazität, um die Aufgabe erfüllen zu können. Um dies umfassender erklären zu können, wäre es relevant in zukünftigen Studien, die Differenz TMT-A versus Ruhezustand zu untersuchen, um fest zustellen, ob der Anstieg zwischen den *APOE*-Gruppen vergleichbar ist. Diese Möglichkeit entspricht dem Model der sigmoidalen Beziehung (Prvulovic et al., 2005; Rapoport & Grady, 1993), welches besagt, dass ein verringerter Blutfluss in der Ruhe oder Kontrollbedingung durch einen höheren Anstieg von aufgabenbezogener Aktivierung bei erhöhter Aufgabenschwierigkeit ersetzt wird. Eine verringerte Gesamtmenge an Blutfluss ist erst in voranschreitenden AD Stadien erkennbar (siehe auch Kapitel 1.2.2).

Die dritte mögliche Erklärung für den gefundenen *APOE*-Effekt, basiert auf Altersmodellen. Diese gehen davon aus, dass zunehmende Aktivierung möglicherweise Kompensationsmechanismen darstellen und dass eine geringere Gehirnaktivierung bei gleicher Leistung eine effektivere Nutzung der neuronalen Kapazitäten darstellt (Cabeza, 2002; Grady, 2008; Mondadori et al., 2007). Allerdings spricht die Tatsache, dass die Risikogruppe während des TMT-B ein gleiches Level an Oxygenierung benötigt und somit einen signifikant höheren Anstieg als die neutrale Gruppe im mPFC aufweist, gegen ein allgemein effektiveres Nutzen von Ressourcen in $\epsilon 4$ -Allel-Trägern.

Dieser signifikant höhere Anstieg im mPFC der $\epsilon 4$ -Allel-Träger zeigt, dass es der Risiko Gruppe gelingt, die Oxygenierung mit steigender Aufgabenschwierigkeit anzupassen. Allerdings geht dies einher mit einem tendenziell geringeren Oxygenierungsanstieg im vPFC mit steigender Aufgabenschwierigkeit verglichen zur protektiven Gruppe. Die Studie, welche die Wortflüssigkeitsaufgabe bei derselben Kohorte verwendete, fand ein ähnliches Bild von

erhöhter mPFC Oxygenierung bei verringerter vPFC Aktivierung (Katzorke et al., 2017). Der hier als ROI definierte mPFC (Schwerpunkt BA 9/46) umfasst den dlPFC und ist entscheidend als „überwachende“ und kontrollierende Instanz von kognitiven Prozessen (Petrides, 2005). Zudem ist er Teil des fronto-parietalen Kontrollnetzwerkes, welches von Bedeutung für die Ausführung exekutiver Aufgaben ist (Niendam et al., 2012). Ein intaktes Kontrollnetzwerk scheint in Verbindung mit einer verbesserten Leistung zu stehen (Cole, Repovš, & Anticevic, 2014). Der hier als ROI definierte vPFC (Schwerpunkt BA 10/11) umfasst orbitofrontale und frontopolare Regionen und ist verantwortlich für das Planen sowie gleichzeitige Durchführen mehrerer Aufgaben und fungiert als zusätzliche Kontrollinstanz (Petrides, 2005). Dieses unterschiedliche Oxygenierungsmuster könnte auf kompensatorische Prozesse hindeuten (Cabeza & Dennis, 2012). Eine vorherige Studie zeigte, dass die Oxygenierung im vPFC negativ mit dem Alter aber positiv mit der Aktivierung im mPFC korrelierte und somit ein zusätzlicher kompensatorischer Bedarf des Kontrollnetzwerkes besteht (Heinzel et al., 2013). Eine weitere Studie zeigte ebenfalls, einen erhöhten Anstieg der $\epsilon 4$ -Allel-Träger was als Kompensation gedeutet wurde. Zudem zeigte sich, dass ein stärkerer Anstieg der Signalintensität mit einem erhöhten Leistungsabfall nach zwei Jahren einherging (Bookheimer et al., 2000).

Das unterschiedliche Aktivierungsmuster wird ebenfalls durch die unterschiedliche Ausprägung der Oxygenierung zwischen den *APOE*-Gruppen deutlich. Während die neutrale Gruppe in allen drei Kontrasten die meisten signifikanten Kanäle zeigt und somit die am weitesten verbreitetste Oxygenierung, zeigt die protektive Gruppe am wenigsten und somit die spezifischste Aktivierung. Bei der Betrachtung der Risikogruppe im Bedingungscontrast (TMT-B vs. TMT-A) zeigt sich ein leichter medialer Shift, was erneut für den Mehrbedarf des fronto-parietalen Kontrollsystems spricht.

Wenige Studien haben bisher die Funktion des $\epsilon 2$ -Allels untersucht. Während ein Artikel ein identisches Aktivierungsmuster für $\epsilon 4$ -Allel-Träger und die $\epsilon 2$ -Allel-Träger mittleren Alters berichtete (Trachtenberg et al., 2011), fand ein anderer entgegengesetzte Aktivierungsmuster in jungen Probanden (Mondadori et al., 2007). Trachtenberg und Kollegen deuten dies als Hinweis darauf, dass das *APOE* einen intrinsischen Effekt auf das Gehirn hat, welcher nicht spezifisch für das AD Risiko ist. Die hier vorgestellten Daten zeigen in zwei Arealen eine Tendenz für eine erhöhte Aktivierung der $\epsilon 2$ -Allel-Träger verglichen mit den $\epsilon 4$ -Allel-Trägern. Hinsichtlich der Ausprägung der Aktivierung zeigen jedoch vielmehr die $\epsilon 2$ -Allel-Träger und die $\epsilon 3$ -Allel-Träger die größten Unterschiede während sich die $\epsilon 4$ -Allel-Träger dazwischen

befinden. Neben den Interpretationen der ökonomischeren Aktivierung (Mondadori et al., 2007) und der Entdifferenzierung des Gehirns (Trachtenberg et al., 2011) soll an dieser Stelle eine weitere Möglichkeit vorgestellt werden. Möglicherweise verlaufen die durch das *APOE* verursachten Unterschiede nicht linear, sondern in Form einer inversen U-Kurve. Während die neutrale Gruppe ein „normales“ weitverbreitetes Aktivierungsmuster zeigt, könnte die protektive Gruppe ein besonders effektives Nutzen von Ressourcen durch eine kognitive Reserve zeigen. Die Risikogruppe könnte bereits erste Einschränkungen bzw. einen Abbau an Ressourcen zeigen und eine damit verbundene geringere Ausprägung der Aktivierung mit einem erhöhten Bedarf an Kontrollfunktionen. Diese Hypothese wird im Verlauf der Doktorarbeit weiter diskutiert.

Die hier vorgestellten Daten sind die ersten, welche den Einfluss des *APOE* auf die Gehirnaktivierung während des TMT untersuchen und eine der wenigen die eine Differenzierung der drei *APOE*-Allele berücksichtigt. Vor diesem Hintergrund stellen die präsentierten Ergebnisse eine wichtige Ergänzung bisheriger Studien dar, welche die fortlaufende Diskussion bezüglich der *APOE* Wirkweise vorantreiben kann. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass ein komplexer *APOE*-Effekt für die Oxygenierungsunterschiede während des TMT gefunden werden konnte, der die Notwendigkeit des genauen Betrachtens der Einzelbestandteile unterstreicht.

4 Hauptstudie Teil II: Kognitiver Status

4.1 Einleitung

Neben dem *APOE* ϵ 4-Allel, als wichtiger genetischer Risikofaktor für die Entwicklung einer AD, gibt es eine Vielzahl anderer Faktoren, die als mögliche Einflussfaktoren diskutiert werden (siehe Kapitel 1.1.3). Mehrere Studien betonen die Notwendigkeit, Risikofaktoren getrennt zu betrachten (Donix et al., 2012), da diese möglicherweise einen unvorhersehbaren interagierenden (Frank et al., 2010) oder addierenden Effekt (Thomann et al., 2008) haben könnten. Hinsichtlich des kognitiven Status wird das Vorliegen eines MCI (allgemeine Details siehe Kapitel 1.1.3, Diagnoserichtlinien siehe Kapitel 3.3.2) als bedeutender Risikofaktor beziehungsweise als Übergangsstadium zur AD diskutiert und spielt somit eine wichtige Rolle mit Hinblick auf eine frühe AD-Diagnose (Amieva et al., 2004; Levey et al., 2006; Petersen et al., 1999). Eine Studie zeigte eine Konversionsrate vom MCI zur AD von 48,7% für den amnestischen Subtyp, 26,8% für den nicht-amnestischen Typ und 12,6% für gesunde Probanden, die bei Studieneinschluss nicht die Kriterien eines MCI erfüllten, in einem Zeitraum von zweieinhalb Jahren (Fischer et al., 2007). Eine Vielzahl an Studien untersuchte Faktoren, welche den Übergang vom MCI zur AD vorhersagen könnten. Dabei wurde die TMT-B Leistung in verschiedenen Studien als vielversprechender Prädiktor identifiziert (P. Chen et al., 2001; Ewers et al., 2010; Gomar et al., 2011; Samtani et al., 2012). Im Vergleich zu gesunden Probanden fanden die meisten Studien auf Verhaltensebene eine signifikant längere Bearbeitungszeit in MCI Patienten für beide Teilaufgaben des TMT (Ashendorf et al., 2008; Bennys, Rondouin, Benattar, Gabelle, & Touchon, 2011; Bracco et al., 2007; T. F. Chen et al., 2009; Eliassen, Reinvang, Selnes, Fladby, & Hessen, 2017; Yeung et al., 2016a, 2016b). Jedoch gibt es andere Studien, welche nur einen Unterschied im TMT-B finden (Bastug et al., 2013) und wieder andere die gar keinen Effekt angeben (Lonie et al., 2009). Auch hier sind die Unterschiede auf heterogene und teils kleine Stichproben zurückzuführen (Ashendorf et al., 2008; Beishon, Haunton, Panerai, & Robinson, 2017; Donix et al., 2012; Tombaugh, 2004). Eine Studie untersuchte zudem den Gruppenunterschied hinsichtlich der Fehler und fand lediglich im TMT-B eine geringere Fehlerzahl für die gesunde Kontrollgruppe verglichen mit der MCI Gruppe, was die Notwendigkeit beider Ergebnisvariablen unterstreicht (Ashendorf et al., 2008).

Auch auf nicht-aufgabenbezogener Bildgebungsebene konnten Unterschiede zwischen MCI und Kontrollen gefunden werden. So wurde beispielsweise in MCI Patienten ein höherer basaler zerebraler Glukosemetabolismus gefunden, welcher die Wirkweise von Amyloid- β verschärfen oder dessen Konzentration erhöhen könnte (A. D. Cohen et al., 2009). Eine Metaanalyse beschreibt eine frühzeitige Hypofusion, das heißt einen reduzierten zerebralen Blutfluss und eine verringerte Gewebsdurchblutung, was wiederum ebenfalls die Ablagerung von Tau und Amyloid- β beschleunigen könnte, da weniger Nährstoffe und Sauerstoff verfügbar gemacht und weniger toxische Stoffe abtransportiert werden können (Beishon et al., 2017). Eine Reduktion des Glukosemetabolismus und eine Dysfunktion des PFC wurden als Korrelate der Konversion vom MCI zur AD beschrieben (Drzezga et al., 2003; Kim et al., 2010). Später zum MCI konvertierte Probanden zeigten bereits im präklinischen Stadium einen verringerten Metabolismus im linken PFC und parietalen Regionen (Caselli, Chen, Lee, Alexander, & Reiman, 2008). Einige Studien korrelierten nicht-aufgabenbezogene Daten mit zuvor erhobenen neuropsychologischen Ergebnissen. Hierbei konnte eine Korrelation des TMT-B mit dem Glukosemetabolismus im rechten mittleren frontalen Gyrus in frühen Krankheitsstadien und mit parietalen Regionen im weiteren Krankheitsverlauf gezeigt werden (Bracco et al., 2007). Eine weitere Studie fand eine Korrelation des TMT-B mit der durchschnittlichen Dichte der frontalen weißen Substanz beziehungsweise der parietalen weißen Substanz während des TMT-A in MCI Patienten (T. F. Chen et al., 2009). Zudem konnte die TMT-B Bearbeitungszeit von MCI Patienten durch die Fähigkeit den globalen zerebralen Blutfluss anzupassen vorhergesagt werden (Boles Ponto et al., 2006).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der TMT einen relevanten Prädiktor für neuronale Abnormalitäten darstellt, die mit den phänotypischen Einschränkungen von MCI und AD assoziiert sein könnten.

Die Identifikation von Prädiktoren ist insbesondere für eine möglichst frühe Diagnose und damit einhergehend eine mögliche Behandlung ausschlaggebend. Hämodynamische Biomarker scheinen dabei ein besonderes Potenzial für die Vorhersage von Behandlungserfolg darzustellen. So konnten MCI Patienten mit einer höheren PFC Aktivierung beispielsweise besser von einem kognitiven Training profitieren als Patienten mit einer niedrigeren Aktivierung (Beishon et al., 2017; Vermeij et al., 2017). Um solche Biomarker umfassend bestimmen zu können, sind funktionelle Bildgebungsdaten verschiedener kognitiver Aufgaben von Nöten. Aufgrund der schwierigen Testbedingungen liegen funktionelle Daten während

des TMT noch nicht vor. Eine Studie untersuchte jedoch neuronale Unterschiede mittels SPECT zwischen MCI-Patienten mit guter und schlechter TMT-B-Leistung und fand eine Hypofusion der Probanden mit schlechter Leistung unter anderem im anterior cingulären Kortex (Terada et al., 2013). Aufgrund der Vorteile von fNIRS hinsichtlich der Durchführung (siehe Kapitel 1.2.3), ist diese Methode vor allem in bereits beeinträchtigten Patienten oder in großen Stichproben geeignet. Aus diesem Grund liegen neben fMRT Studien auch einige Studien vor, die funktionelle Unterschiede in MCI Patienten mit fNIRS während verschiedener kognitiver Aufgaben (Wortflüssigkeit und Arbeitsgedächtnis) untersuchten (Arai et al., 2006; Beishon et al., 2017; Katzorke et al., submitted; Niu et al., 2013; Vermeij et al., 2017; Yeung et al., 2016a, 2016b). Insgesamt zeigt sich eine Tendenz für eine geringere Aktivierung der MCI Patienten unter anderem im frontalen Kortex und einer negativen Assoziation mit der Aufgabenschwierigkeit.

Abschließend bleibt zu sagen, dass auf mehreren Ebenen (Verhalten, strukturell, funktionell) Unterschiede zwischen MCI Patienten und gesunden Kontrollen gefunden werden konnten, diese jedoch oftmals uneinheitliche Ergebnisse zeigen, sodass die Notwendigkeit für große (fNIRS-)Studien (Chou et al., 2014) mit möglichst homogenen Stichproben und standardisierter Aufgabenumsetzung besteht. Der TMT konnte in Hinblick auf das MCI als Messinstrument mit zentraler Bedeutung identifiziert werden, da der TMT-B als ein Prädiktor für die Konversion zur AD gesehen wird. Dennoch gibt es bisher keine Studie, die funktionelle Unterschiede während des TMT in MCI Patienten mit bildgebenden Verfahren erfasst hat. Wie zuvor erwähnt scheinen neuronale Abweichungen jedoch Verhaltensunterschieden vorauszugehen (Hinrichs et al., 2011) und Bildgebungsstudien scheinen rein neuropsychologischen Studien überlegen zu sein, beziehungsweise sollten bestenfalls in der AD Diagnostik miteinander kombiniert werden (Zamrini et al., 2004). Aus diesem Grund können funktionelle Daten hinsichtlich des TMT eine entscheidende zusätzliche Informationsquelle darstellen.

4.2 Ziel und Hypothesen

Ziel

Das Ziel des zweiten Teils der Hauptstudie war es, die im Rahmen der Vorstudie standardisierte Version des TMT für fNIRS zu verwenden, um einen weiteren Risikofaktor der AD zu untersuchen. Es sollten mögliche Unterschiede zwischen Patienten mit MCI und gesunden älteren Kontrollprobanden in Hinblick auf die aufgabenbezogene hämodynamische Antwort untersucht werden. Trotz der Relevanz des TMT als Prädiktor für den Krankheitsverlauf liegen noch keine Studien vor, welche die Gehirnoxygenierung während der Bearbeitung des TMT untersuchen. Auf diese Weise soll zu einem besseren Verständnis des MCI Konstruktes und der Entwicklung eines möglichen hämodynamischen Biomarkers zur Frühdiagnose der AD beigetragen werden.

Hypothesen

1. Es wird erwartet, dass die Patienten mit MCI weniger Kreise verbinden und mehr Fehler machen, als die gesunden Kontrollprobanden. Dieser Effekt wird vor allem für die schwierigere Teilaufgabe (TMT-B) erwartet.
2. Auch wenn bisher keine Studie funktionelle Daten in MCI Patienten während des TMT erhebt, wird aufgrund von vergleichbaren Studien mit anderen kognitiven Aufgaben von einer Hypoaktivität aufgabenrelevanter Regionen wie dem mPFC und dem vPFC vermutet. Diese wird ebenfalls vor allem hinsichtlich des TMT-B erwartet.
3. Die Ausbreitung der Aktivierung (Aktivierungsmuster) der MCI Patienten wird im Vergleich zu den gesunden Probanden mit zunehmender Aufgabenschwierigkeit abnehmen, während die Ausbreitung beim TMT-A noch großflächiger ist als in gesunden Kontrollprobanden. MCI Patienten können neuronale Ressourcen weniger gut an die Aufgabenschwierigkeit anpassen.

4.3 Ergänzende Methoden

Die hier verwendeten Methoden entsprechen den in Kapitel 3.3 beschriebenen Methoden, da die Daten aus derselben Erhebung stammen. Aus diesem Grund werden an dieser Stelle lediglich Unterschiede im Vergleich zu den Methoden unter 3.3 beschrieben.

4.3.1 Stichprobenbeschreibung

Die nach den Richtlinien von Portet et al. (2006) identifizierten 74 MCI Patienten durchliefen ebenfalls den in Abschnitt 3.3.2 beschriebenen Auswahlprozess, sodass nur Patienten die alle NIRS-, TMT- und für die Datenanalyse relevanten Kriterien erfüllten ($n= 57$) für die weitere Analyse in Betracht gezogen wurden (siehe Abbildung 16). Um eine möglichst vergleichbare Kontrollgruppe zu erhalten, wurden aus den gesunden Probanden, die ebenfalls diese Bedingungen erfüllten, mittels einer statistischen Angleichungsmethode passende Pendants ausgewählt. Basierend auf der durch Bacher (2002) beschriebenen Propensity-Score-Methode, wurden aus dem Pool von 353 Probanden anhand von Kontrollvariablen 57 Probanden ausgewählt. Basierend auf der aktuellen Literatur (Gao et al., 2013; Reitz & Mayeux, 2014; Riedel, Thompson, & Brinton, 2016) wurden die Variablen *APOE*, positive Familienanamnese für Demenz, Bildungsjahre, Geschlecht, Alter, BMI und Werte des Depression-Screenings als entscheidend für das Matching bestimmt (siehe Abbildung 16).

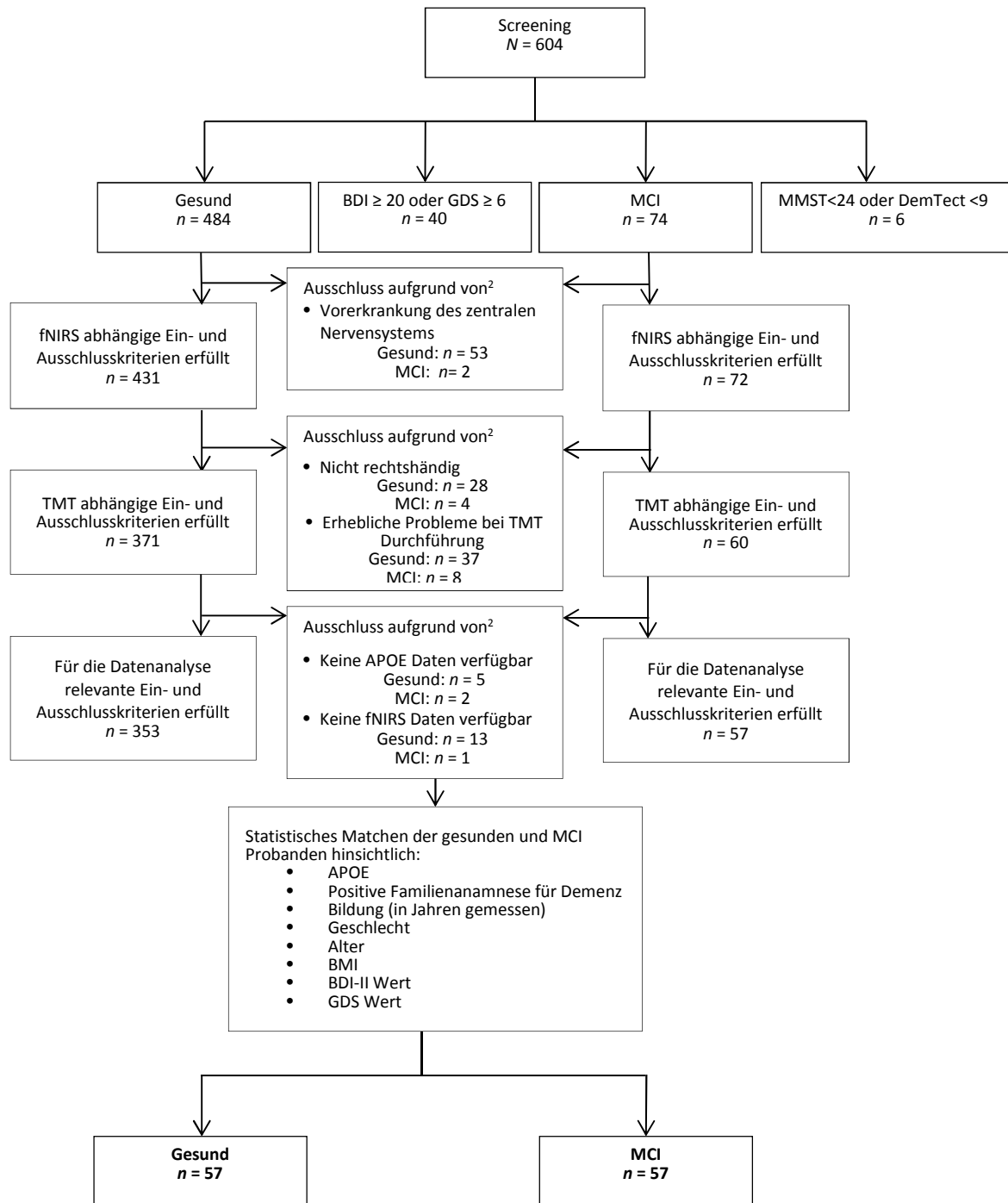


Abbildung 16: Auswahlverfahren der Stichprobe pro Gruppe (HS2)

Stichprobencharakteristika der beiden Gruppen (MCI, Gesund) sowie der Gesamtstichprobe (n = 114) sind in Tabelle 9 aufgeführt.

Gruppenunterschiede lagen erwartungsgemäß für den DemTect und das LPS-3 50+ sowie für vier Tests aus der Gedächtniskategorie (VLMT unmittelbarer-, verzögerter Abruf und

² Einige Probanden erfüllen mehrere Ausschlusskriterien

Wiedererkennung sowie CFT Gedächtnis) und einem Test aus der Kategorie Sprache (RWT Kategorienwechsel) vor. In allen Tests zeigten die MCI Patienten einen geringeren Wert verglichen mit der gesunden Kontrollgruppe (Siehe Tabelle 9 für genaue Werte).

Tabelle 9: Stichprobencharakteristika (HS2)

	Gesund	MCI	df	t-Wert	p-Wert
<i>N (m/w)</i>	57 (29/ 28)	57 (32/ 25)	1	0.3	.575
<i>Alter</i>	74.1 ± 1.6	74.2 ± 1.6	112	-0.1	.908
<i>Schulbildung in Jahren</i>	9.5 ± 1.0	9.8 ± 1.4	100.4	-1.6	.124
Screening Tests					
<i>DemTect</i>	16.3 ± 2.0	15.1 ± 2.3	112	2.8	.005*
<i>MMST</i>	29.0 ± 1.2	28.9 ± 1.2	112	0.4	.702
<i>BDI-II</i>	5.3 ± 3.8	5.6 ± 3.3	112	-0.5	.622
<i>GDS</i>	1.1 ± 1.2	1.3 ± 1.2	112	-1.1	.268
<i>B-ADL</i>	1.4 ± 0.7	1.4 ± 0.3	75.7	0.9	.369
<i>ASI-III</i>	15.2 ± 14.3	13.5 ± 10.7	97.9	0.7	.489
<i>LPS-3 50+</i>	62.2 ± 8.2	58.6 ± 9.5	109	2.1	.036*
<i>PANAS positiv</i>	3.2 ± 0.8	2.9 ± 0.7	81	1.9	.059
<i>PANAS negativ</i>	1.3 ± 0.4	1.4 ± 0.4	81	-1.6	.120
Testbatterie Gedächtnis					
<i>VLMT unmittelbarer Abruf</i>	49.9 ± 8.4	44.1 ± 13.6	93.3	2.7	.008*
<i>VLMT verzögerter Abruf</i>	43.5 ± 11.2	38.4 ± 12.9	112	2.3	.023*
<i>VLMT Wiedererkennung</i>	43.3 ± 12.4	38.1 ± 13.0	112	2.2	.031*
<i>WMS-R Zahlenspanne rückwärts</i>	60.2 ± 31.2	55.8 ± 31.3	112	0.8	.453
<i>WMS-R Blockspanne rückwärts</i>	33.1 ± 25.9	41.2 ± 28.7	109	-1.6	.121
<i>CFT Gedächtnis</i>	59.3 ± 8.4	55.1 ± 10.8	112	2.3	.002*
Testbatterie Aufmerksamkeit					
<i>TAP tonische Aufmerksamkeit</i>	45.4 ± 11.3	41.6 ± 10.7	112	1.8	.073
<i>TAP phasische Aufmerksamkeit</i>	47.5 ± 8.3	48.2 ± 11.6	101.3	.009	.703
<i>TAP geteilte Aufmerksamkeit</i>	49.9 ± 15.4	46.5 ± 14.6	111	1.2	.222
Exekutiv Funktionen					
<i>CFT visuokonstruktiv</i>	70.2 ± 15.9	70.8 ± 9.9	112	-0.2	.805
<i>TAP GoNoGo</i>	47.2 ± 12.1	47.8 ± 10.3	112	-0.2	.806
<i>TAP Inkompatibilität kompatible Items</i>	55.4 ± 13.4	56.2 ± 13.8	111	-0.3	.742
<i>TAP Inkompatibilität inkompatible Items</i>	52.8 ± 13.2	53.6 ± 11.4	112	-0.4	.699
Sprache					
<i>RWT formallexikalische Flüssigkeit</i>	49.4 ± 26.9	42.5 ± 27.0	112	1.4	.172
<i>RWT formallexikalischer Kategorienwechsel</i>	58.0 ± 23.9	47.0 ± 26.6	111	2.3	.022*

Sonstige Merkmale					
<i>Medikamenteneinnahme</i>	47	50	1	0.6	.432
<i>Subjektive Gedächtniseinschränkungen</i>	18	26	1	2.1	.144
<i>Objektive Gedächtniseinschränkungen</i>	9	12	1	0.5	.471
<i>positive Familienanamnese Demenz</i>	7	9	1	0.5	.468

Für den VLMT, den CFT und die TAP wurden t-Werte verwendet. Für den RWT Prozentränge und für den WMS-R die Prozentäquivalente. Detaillierte Angaben bezüglich der verwendeten Testwerte siehe Anhang 6.3.1, Tabelle 26. Dichotome Variablen wurden zwischen den Gruppen mittels des Kruskal-Wallis-Tests verglichen, parametrische Variablen mittels *t*-Test für unabhängige Stichproben. * = $p < .05$.

4.3.2 Datenanalyse

Der einzige Unterschied zu den in 3.3.6 beschriebenen Analysemethoden sowohl hinsichtlich der Verhaltens- als auch der fNIRS Daten ist, dass der Gruppenfaktor lediglich aus zwei anstelle aus drei Dimensionen bestand (MCI, Gesund). Alle ANOVAs und *t*-Test Vergleiche wurden entsprechend angepasst.

4.4 Ergebnisse

4.4.1 Verhaltensdaten (Hypothese 1)

Die Anzahl korrekt verbundener Kreise zeigte einen signifikanten Haupteffekt für Bedingung [$F(1.1/121.2) = 961.1, p < .001$]. Die meisten Kreise wurden während der Kontrollbedingung (im Vergleich zu TMT-A: $t(113) = 28.0, p < .001$; im Vergleich zu TMT-B: $t(113) = -33.2, p < .001$) und mehr während des TMT-A als während des TMT-B [$t(113) = 31.1, p < .001$] verbunden. Weder der Haupteffekt für Gruppe [$F(1/112) = 2.1, p = .146$] noch der Interaktionseffekt [$F(2/224) = 1.7, p = .178$] zeigten ein signifikantes Ergebnis.

Die Auswertung der Fehler zeigte ebenfalls einen signifikanten Bedingungseffekt [$F(1/112) = 53.2, p < .001$], da mehr Fehler im TMT-B gemacht wurden [$t(113) = 7.3, p < .001$]. Der Interaktionseffekt [$F(1/112) = 1.0, p = .755$] und der Haupteffekt für Gruppe [$F(1/112) = 0.02, p = .878$] erbrachten auch hier kein signifikantes Ergebnis. Der Verhältniswert (TMT-B/TMT-A) zeigte für den Gruppenvergleich kein signifikantes Ergebnis [$t(112) = .04, p = .719$]. Siehe Abbildung 17 und Abbildung 18 für eine grafische Darstellung der Verhaltensdaten.

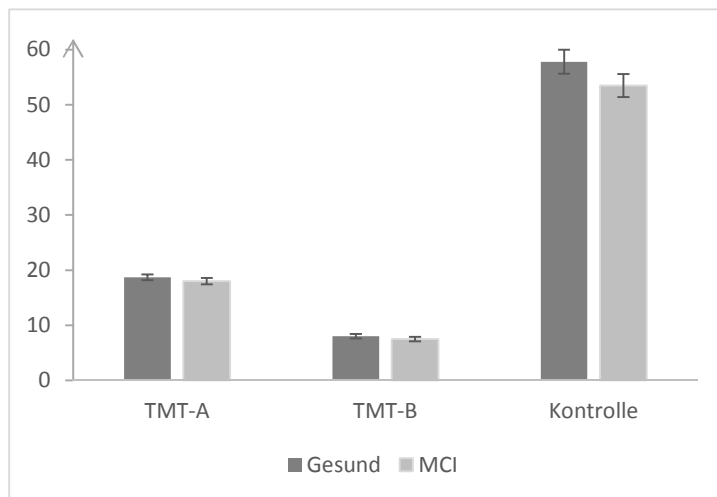


Abbildung 17: Verhaltensdaten I (HS2)

Durchschnittliche Anzahl korrekt verbundener Kreise (Anzahl gesamt verbundener Kreise – Fehler) pro Gruppe und Bedingung. Fehlerbalken geben SEM an.

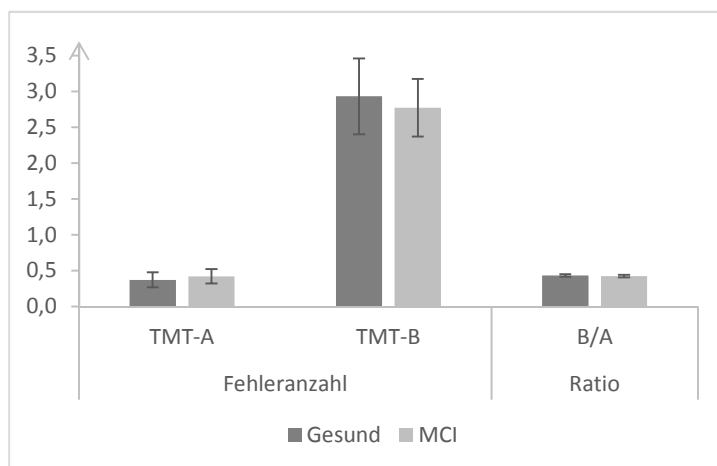


Abbildung 18: Verhaltensdaten II (HS2)

Durchschnittliche Fehleranzahl pro Gruppe und Bedingung sowie Verhältnswert B/A für alle drei Gruppen. Fehlerbalken geben SEM an.

4.4.2 FNIRS Daten (Hypothese 2 und 3)

Einzelkanalvergleiche pro Gruppe

1) Einzelkanalvergleich gesunde Gruppe

Der Vergleich TMT-A vs. Kontrollaufgabe ergab 1 Kanal (#7) mit signifikant höherer Aktivierung während des TMT-A. Dieser befand sich in der linken Hemisphäre über Teilen des DLPFC (BA 9, 46).

Der Kontrast des TMT-B gegenüber der Kontrollaufgabe zeigte in 13 Kanälen höhere Aktivierung für den TMT-B. Davon lagen sieben Kanäle in der linken Hemisphäre (#7, #8, #19, #29, #39, #49, #50) über weiten Teilen des DLPFC (BA 9, 46) sowie über dem pars ocularis (BA 44) und dem pars triangularis (BA 45) des vPFC. Zu geringerem Maße waren ebenfalls prämotorische Regionen (BA 6), die frontopolare (BA 10) und orbitofrontale Region (BA 11) involviert. Die restlichen sechs Kanäle (#3, #4, #34, #36, #46, #47) befanden sich in der rechten Hemisphäre über dem DLPFC (BA 9) und dem pars ocularis (BA 44) sowie BA 10 und 11. Punktuell zeigte sich auch Aktivierung über dem pars trinangularis (BA 45).

Der Vergleich TMT-B vs. TMT-A erbrachte drei Kanäle mit signifikant höherer Aktivierung während des TMT-B, wovon sich einer in der linken Hemisphäre (#49) über BA 10 und 11 befand. Die verbleibenden zwei Kanäle der linken Hemisphäre (#3, #46) deckten ebenfalls BA 10 und 11 sowie Teile des DLPFC (BA 9) und des pars ocularis (BA 44) ab.

Siehe Abbildung 19 für eine grafische Darstellung der Ergebnisse sowie Anhang 6.3.2, Tabelle 27 für die genauen Werte.

2) Einzelkanalvergleich MCI Gruppe

Der Vergleich TMT-A vs. Kontrollaufgabe ergab 4 Kanäle mit signifikant höherer Aktivierung während des TMT-A. Zwei dieser Kanäle lagen in der linken Hemisphäre (#29, #39) über Teilen des DLPFC (BA 46) und des pars triangularis (BA 45). Die zwei Kanäle der rechten Hemisphäre (#4, #14) befanden sich über Teilen des DLPFC (BA 9, 46) und ebenfalls über BA 45.

Der Vergleich des TMT-B vs. der Kontrollaufgabe zeigte in 8 Kanälen eine höhere Aktivierung für den TMT-B. Davon lagen sechs Kanäle in der linken Hemisphäre (#8, #18, #27, #29, #39, #50) über weiten Teilen des DLPFC (BA 9, 46) sowie über vPFC (BA 44, 45) sowie zu geringerem Maße über der frontopolaren Region (BA 10). Die restlichen zwei Kanäle der rechten Hemisphäre (#4, #14) befanden sich über Teilen des DLPFC (BA 9, 46) und über dem pars triangularis (BA 45).

Der Vergleich TMT-B vs. TMT-A ergab nach der Bonferroni-Korrektur für multiples Testen keine signifikanten Ergebnisse. Siehe Abbildung 19 für eine grafische Darstellung der Ergebnisse sowie Anhang 6.3.2, Tabelle 28 für die genauen Werte.

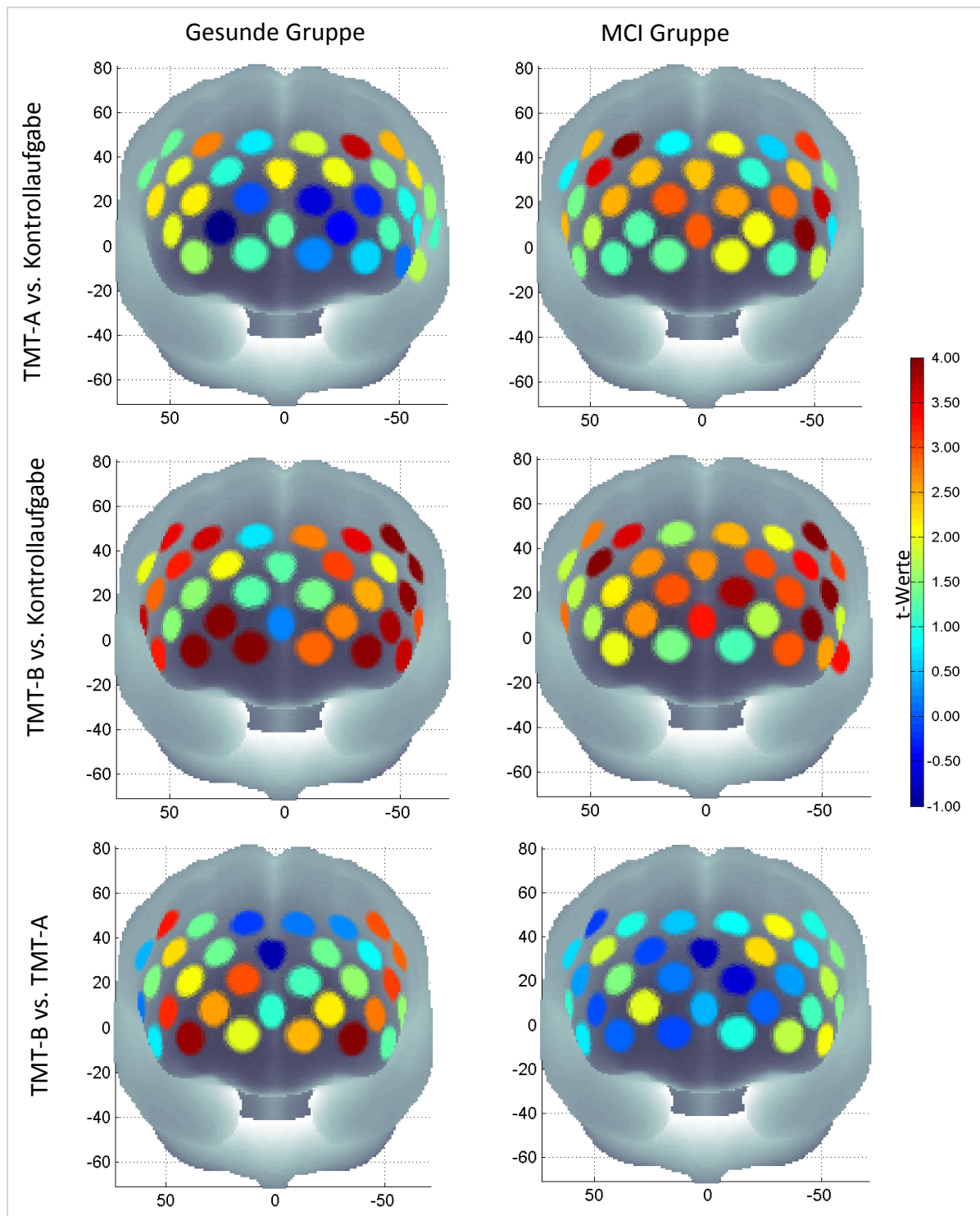


Abbildung 19: Einzelkanalvergleiche pro Gruppe und Bedingung (HS2)

Einzelkanalvergleich zwischen den Gruppen

Die Interaktion Bedingung x Gruppe zeigte in vier Kanälen ein signifikantes Ergebnis #8 [$F(1, 112) = 5.0, p = .027$], #35 [$F(1, 112) = 5.9, p = .017$], #46 [$F(1, 112) = 8.3, p = .005$], #49 [$F(1, 112) = 5.1, p = .027$]. Hiervon lagen zwei Kanäle über den Regionen BA 10, 11, 46 der rechten Hemisphäre während sich die anderen zwei Kanäle linksseitig über Teilen von BA 9, 10, 11, 44, 45 befanden. Diese vier Kanäle wurden als Grundlage für die post-hoc t -Tests verwendet.

Der Haupteffekt für Gruppe ergab einen signifikanten Kanal #37 [$F(1, 112) = 4.6, p = .034$]. Der Haupteffekt Bedingung zeigte 15 signifikante Kanäle (#8, #14, #17, #19, #25, #26, #29, #35, #36, #39, #40, #46, #48, #49, #50, für die genauen Ergebnisse siehe Anhang 6.3.2, Tabelle 29).

Die post-hoc Tests für den Kontrast TMT-B vs. TMT-A zeigten in allen vier Kanälen einen stärkeren Effekt der gesunden Probanden im Vergleich zu den MCI Patienten (#8: $t(79.8) = 2.2, p = .028$, #35: $t(112) = 2.4, p = .017$, #46: $t(112) = 2.9, p = .005$, #49: $t(112) = 2.2, p = .027$]. Für weitere Details siehe Abbildung 20, Abbildung 21 und Tabelle 10.

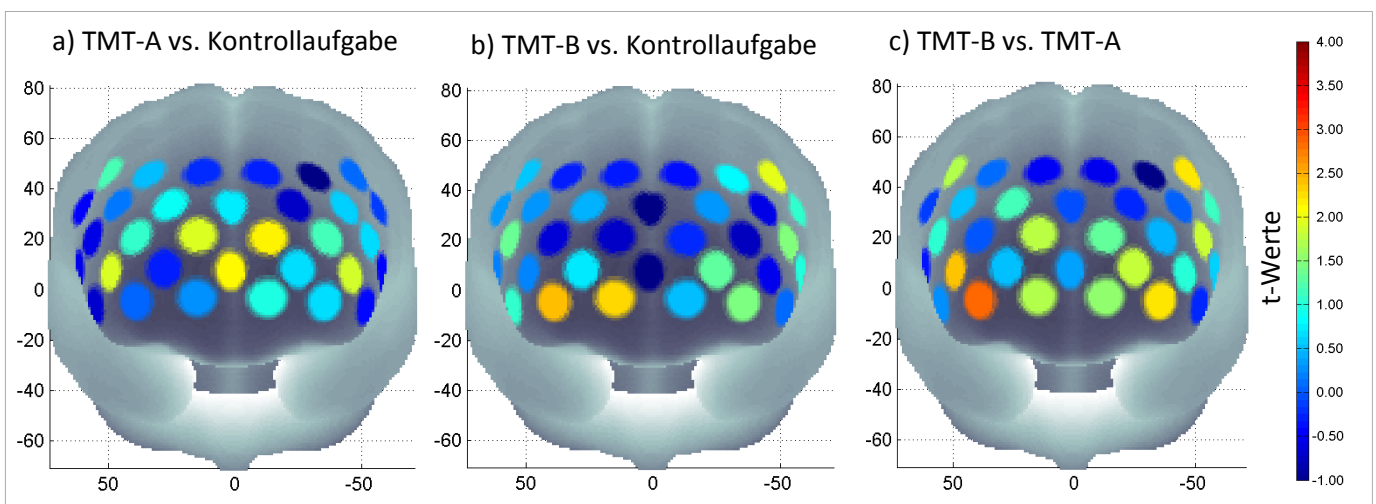


Abbildung 20: Gruppenvergleich der Einzelkanäle I (HS2)
APOE Effekt für den Vergleich Gesund vs. MCI Gruppe über alle 32 Kanäle.

Tabelle 10: Gruppenvergleich der Einzelkanäle pro Bedingung (HS2)

Post-hoc unabhängige t -Tests für die Ergebniskanäle der ANOVA (# 8, 35, 46, 49) für den Gruppenvergleich pro Bedingungskontrast.

Gesund vs. MCI			
Kanal	TMT-A	TMT-B	TMT-B vs. TMT-A
8	$t(112) = -0.1, p = .895$	$t(89.6) = 2.0, p = .047$	$t(79,8) = 2.2, p = .028^*$
35	$t(112) = -2.0, p = .054$	$t(112) = 0.3, p = .787$	$t(112) = 2.4, p = .017^*$
46	$t(112) = -0.1, p = .914$	$t(112) = 2.5, p = .016\#$	$t(112) = 2.9, p = .005^*$
49	$t(112) = -0.7, p = .478$	$t(112) = 1.5, p = .138$	$t(112) = 2.2, p = .027^*$

* = Signifikantes Ergebnis nach FDR Korrektur, # = signifikantes Ergebnis das FDR Korrektur nicht standhielt

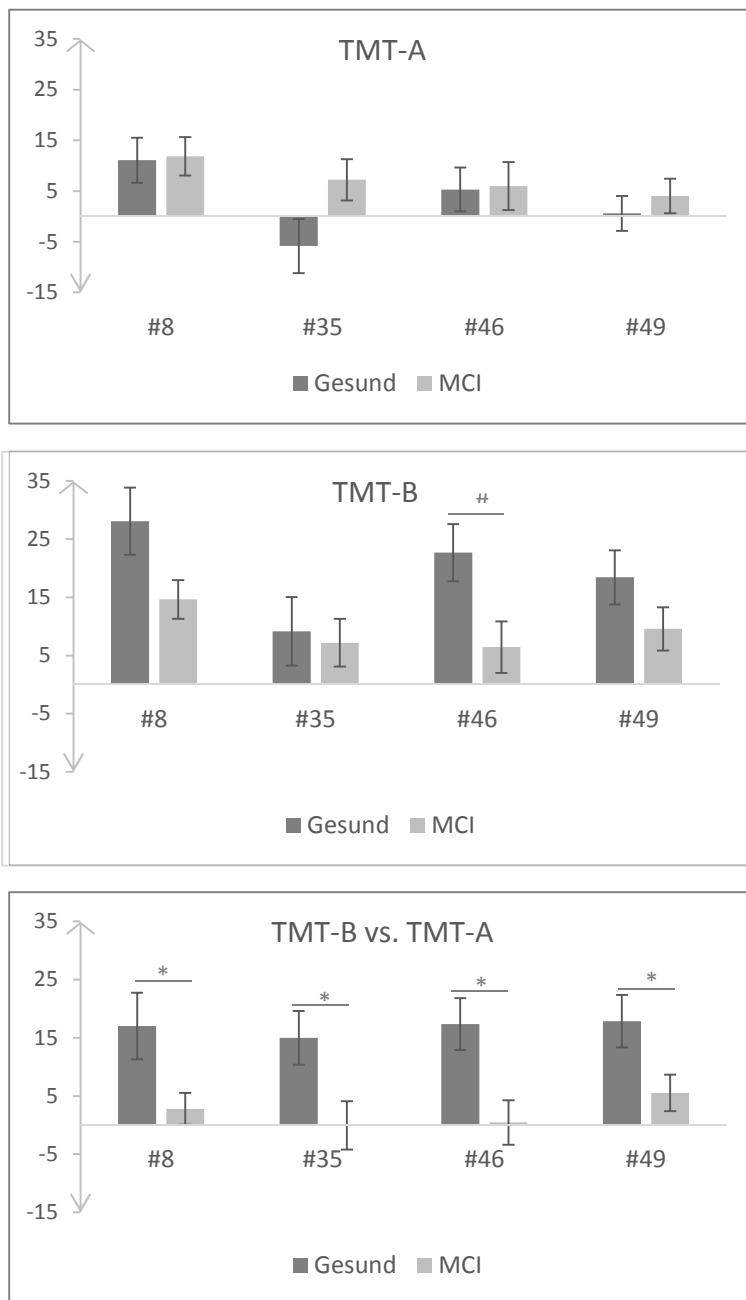


Abbildung 21: Gruppenvergleich der Einzelkanäle II (HS2)

Mittelwerte der Effektstärken der relevanten Kanäle (# 8, 35, 46, 49) für alle drei Bedingungskontraste getrennt nach Gruppe (Gesund, MCI). Berechnet wurden post-hoc gepaarte t -Tests für die Gruppenvergleiche. Die Fehlerbalken veranschaulichen den Standardfehler des Mittelwertes. ** = $p < .01$, * = $p < .05$ signifikant nach Korrektur für multiples Testen und # = $p < .05$ aber nicht signifikant nach Bonferroni Korrektur (Trend).

ROI Analyse zwischen den Gruppen

Die ANOVA erbrachte signifikante Haupteffekte für Hemisphäre [$F(1, 112) = 4.2, p < .05$] und Bedingung [$F(1, 112) = 16.5, p < .001$]. Alle anderen Vergleiche erbrachten keinen signifikanten Effekt (für Details siehe Anhang). Aufgrund dessen wurde die ROI Analyse an

dieser Stelle beendet. Zur Veranschaulichung der Daten wurden diese in Abbildung 22 dargestellt.

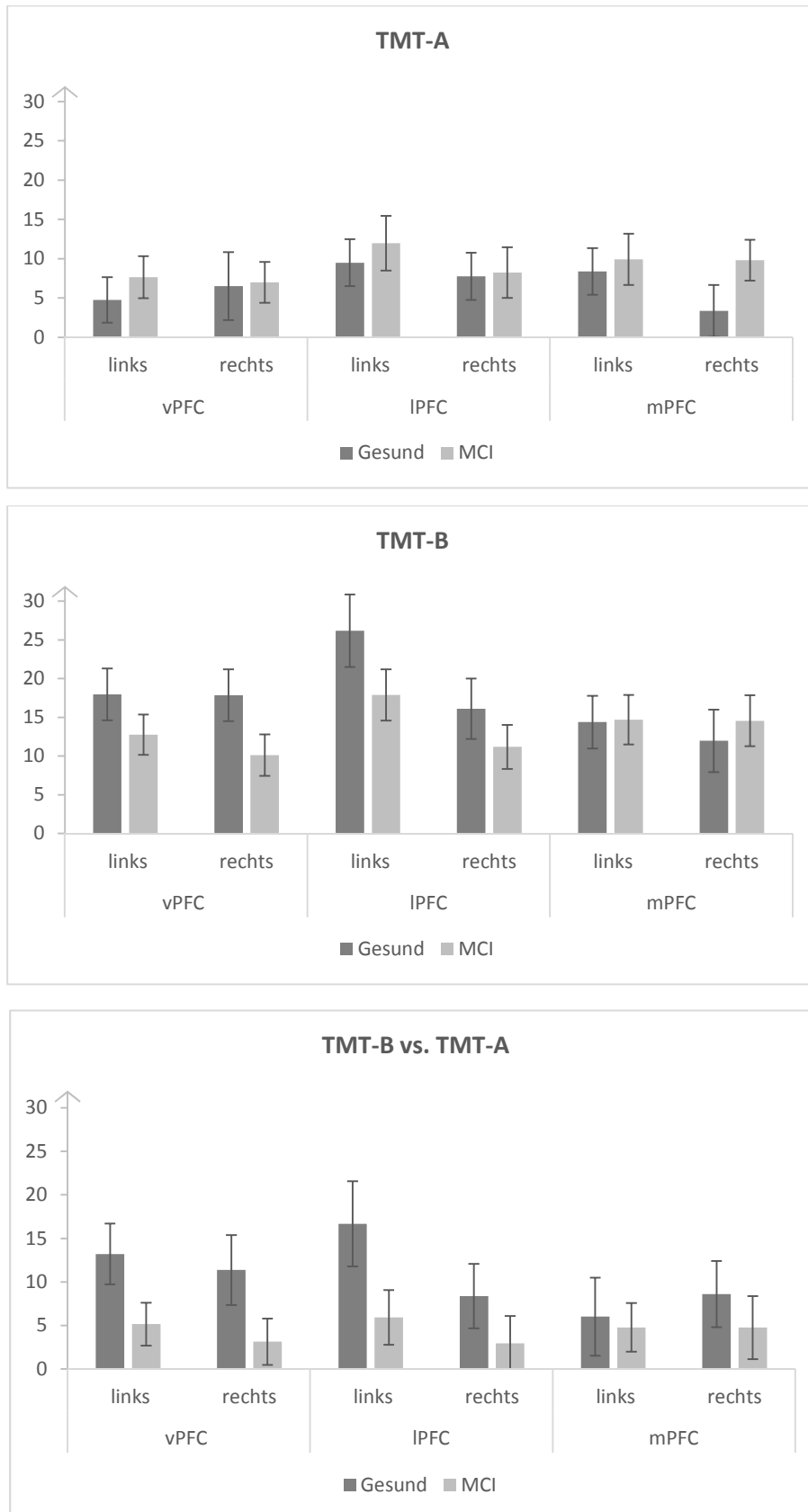


Abbildung 22: Gemittelte Effektstärken pro ROI, Bedingung, Gruppe (HS2). Die Fehlerbalken veranschaulichen den Standardfehler des Mittelwertes.

4.5 Diskussion

Insgesamt wurde bei 74 der 608 erhobenen Probanden von einem MCI (entspricht 12,2%) ausgegangen. Die Prävalenzzahlen in der Gesellschaft schwanken je nach Diagnosekriterien stark. Während eine Quelle eine Prävalenz von ca. 13-19% bei allen über 65-jährigen berichtet (Zaudig, 2011), geht eine andere von 16-20% aus (Roberts & Knopman, 2013). Somit liegt die hier gefundene Prävalenz knapp unter der geschätzten, gesellschaftlichen Prävalenz, was durch die eigeninitiierte und umfangreiche Studienteilnahme sowie die begrenzte Altersspanne erklärbar sein könnte aber gegebenenfalls zu einer unnatürlich gesunden Stichprobe geführt haben könnte.

Möglicherweise ist dies unter anderem auch verantwortlich für das gefundene Ergebnis auf Verhaltensebene. MCI Patienten zeigten wider Erwarten weder hinsichtlich der Anzahl korrekt verbundener Kreise noch hinsichtlich der Fehleranzahl oder des Verhältniswertes eine schlechtere Leistung verglichen mit den Kontrollprobanden. Betrachtet man vorherige Studien, so findet lediglich eine Studie ein vergleichbares Ergebnis (Lonie et al., 2009), während alle anderen Verhaltensunterschiede berichten (Ashendorf et al., 2008; Bastug et al., 2013; Bennys et al., 2011; Bracco et al., 2007; T. F. Chen et al., 2009; Eliassen et al., 2017; Yeung et al., 2016a, 2016b). Einige weitere Gründe für die gefundenen Unterschiede könnten eine abweichende Form des TMT (Yeung et al., 2016a, 2016b), kleine Stichproben (T. F. Chen et al., 2009), stark unterschiedliche Gruppengrößen (Ashendorf et al., 2008; Eliassen et al., 2017), ein unterschiedliches Durchschnittsalter zwischen den Gruppen (Bastug et al., 2013; T. F. Chen et al., 2009) und große Altersspannen von über 20 Jahren sein (Ashendorf et al., 2008; Bastug et al., 2013; T. F. Chen et al., 2009; Eliassen et al., 2017; Yeung et al., 2016a, 2016b). Zudem vergleicht eine Studie lediglich zu AD konvertierte MCI Patienten mit nicht konvertierten MCI Patienten (Bennys et al., 2011) und eine andere Studie vergleicht gesunde Kontrollprobanden mit als sehr leicht deklarierte AD-Patienten (Bracco et al., 2007). Darüber hinaus war das Ziel der hiesigen TMT Umsetzung die Implementierung für fNIRS und nicht in erster Linie die Erhebung von Verhaltensdaten, sodass die hier verwendete Version trotz möglichst originalgetreuer Umsetzung nicht vollständig mit dem Ursprungstest vergleichbar ist. Dennoch finden auch andere fNIRS-Studien eine vergleichbare Leistung auf Verhaltensebene für MCI Patienten beziehungsweise AD Patienten in verschiedenen kognitiven Aufgaben (Niu et al., 2013; Vermeij et al., 2017; Yeung et al., 2016b; Zeller et al., 2010). Yeung und Kollegen (2016b) argumentierten, dass die vergleichbaren Verhaltensdaten

zwischen MCI Patienten und Kontrollen auf die ausführlichen „Übungsdurchgänge“ vor Beginn der fNIRS Messung und somit durch einen Übungseffekt bedingt sein könnten. Tatsächlich wurden auch in der hier beschriebenen Studie, Probanden ausführlich instruiert, um die Wahrscheinlichkeit auf eine richtige Umsetzung während der fNIRS-Messung zu erhöhen, da der Versuchsleiter (anders als im Original) nach Beginn nicht mehr in die Aufgabenumsetzung eingriff.

Die hier berichteten Verhaltensdaten werden aufgrund der aufgeführten Argumente trotz Unterschiede zu einigen vorherigen Studien als reliabel gewertet und dienen als wichtige Grundlage für die abschließende Interpretation der Ergebnisse.

Hinsichtlich der funktionellen Daten konnte Aktivierung in TMT-relevanten Regionen gezeigt werden, mit mehr signifikanten Kanälen während des TMT-B als während des TMT-A in beiden Gruppen. Die MCI Gruppe zeigte eine Tendenz für eine geringere Oxygenierung in einem Kanal (rechte frontopolare Region, BA 10) während des TMT-B sowie punktuell einen signifikant geringeren Oxygenierungsanstieg mit steigender Aufgabenschwierigkeit (Kontrast TMT-B vs. TMT-A) in vier Kanälen über bilateral frontopolaren Regionen (BA 10) und dem dlPFC (BA 9/46). Somit scheint die Fähigkeit der neuronalen Kontrollinstanzen (Petrides, 2005) in MCI Patienten mit zunehmender Komplexität der Aufgabe abzunehmen. Zudem zeigte sich eine geringere Ausbreitung der Oxygenierung in der MCI Gruppe (acht signifikante Kanäle) verglichen mit den gesunden Probanden (13 signifikante Kanäle) während des TMT-B. Hinsichtlich des TMT-A zeigten die MCI Patienten hingegen mehr signifikante Kanäle verglichen mit der gesunden Gruppe (4 zu 1). Diese Ergebnisse sind lediglich auf Einzelkanalebene erkennbar, die ROI Analyse erbrachte kein signifikantes Ergebnis. Dies spricht für einen punktuellen Unterschied einzelner Regionen.

Da bisher keine funktionellen Daten für MCI Patienten während der Durchführung des TMT bestehen, ist ein direkter Vergleich mit Vorbefunden nicht möglich. Die gefundenen Ergebnisse stimmen jedoch mit den meisten fNIRS-Studien überein, die ebenfalls eine geringere Aktivierung für MCI Patienten während verschiedener frontaler Aufgaben (Arbeitsgedächtnis und Wortflüssigkeit) finden (Arai et al., 2006; Beishon et al., 2017; Katzorke et al., submitted; Niu et al., 2013; Yeung et al., 2016b). Eine dieser Studien beschreibt ebenfalls einen punktuellen Effekt von vier signifikanten Kanälen während einer 1-back Aufgabe (Niu et al., 2013). Eine weitere n-back Aufgabe fand ebenfalls ein vergleichbares Ergebnis (Yeung et al., 2016b). Während die MCI Gruppe sowohl in der einfachen 0-back als

auch in der schwierigeren 2-back Aufgabe keine signifikanten Verhaltensunterschiede zeigte, wurde von einer signifikant geringeren Aktivierung der MCI Patienten mit zunehmender Aufgabenschwierigkeit berichtet. Die Autoren interpretieren die Ergebnisse als Mangel an kompensatorischer Anstrengung der MCI Patienten, da aufgrund von einer zu niedrigen Aufgabenschwierigkeit keine Notwendigkeit dafür bestand (Yeung et al., 2016b).

Eine weitere n-back Studie (0 bis 3-back) zeigte ebenfalls eine fehlende Anpassung der MCI Patienten an die Aufgabenschwierigkeit (Vermeij et al., 2017). Im Kontrast 2-back versus 1-back, der von der Schwierigkeit ungefähr vergleichbar zu dem Vergleich TMT-B versus TMT-A ist, zeigten gesunde Probanden einen O₂Hb Anstieg während MCI Patienten dies nicht zeigten. Dies wurde als reduzierte Arbeitsgedächtnisleistung der MCI Patienten gedeutet, sodass bereits die einfacheren Aufgaben eine Herausforderung darstellten. Zusätzlich korrelierte die stärkere Aktivierung in der 0-back und 1-back Aufgabe mit einer schlechteren Leistung auf Verhaltensebene. Die Autoren interpretierten diesen Effekt als ineffiziente neuronale Verarbeitung beziehungsweise als gescheiterten Kompensationsversuch (Vermeij et al., 2017).

Eine fMRI Studie verwendete zwei exekutive Aufgaben (Manipulation und geteilte Aufmerksamkeit), um gesunde Kontrollprobanden und MCI Patienten mit besserer und schlechterer globaler kognitiver Leistung (Median-Split der Mattis Dementia Rating Scale) zu vergleichen (Clément, Gauthier, & Belleville, 2013). Die Autoren gingen davon aus, dass sich Probanden mit besserer globaler Leistung im anfänglichen MCI-Stadium befinden, während sich die mit schlechterer Leistung eher in fortgeschrittenen Stadien befinden. Gefunden wurde eine höhere Aktivierung der Probanden mit besserer kognitiver Leistung verglichen mit gesunden Probanden und eine geringere Aktivierung der Probanden mit schlechter kognitiver Leistung in BA 45/46 verglichen mit gesunden Kontrollprobanden. Demnach wäre es möglich, dass sich die Probanden der vorliegenden Studie eher in fortgeschrittenen Krankheitsstadien befinden. Dafür spricht die Tatsache, dass hinsichtlich der neuropsychologischen Testung Unterschiede zu den gesunden Kontrollprobanden gefunden wurden. Dagegen spricht hingegen die vergleichbare Leistung im TMT und eine ausbleibende Korrelation der Oxygenierung mit MMST und DemTect in MCI Patienten. An dieser Stelle ist es jedoch wichtig zu erwähnen, dass Probanden welche den Wechsel zwischen Zahlen und Buchstaben mehr als einmal nicht bewältigten von der Analyse ausgeschlossen wurden. Zudem könnte dies erneut ein Hinweis darauf sein, dass die Aufgabe für die Probanden nicht anspruchsvoll genug war, sodass das Leistungsniveau trotz verringerter Aktivierung beibehalten werden konnte.

Das Modell welches die gefundenen Ergebnisse am besten erklärt, bezieht die Aufgabenschwierigkeit in seine Erklärung für altersbezogene und frühpathologische Prozesse mit ein. Das CRUNCH-Modell geht davon aus, dass ältere beziehungsweise kognitiv bereits eingeschränkte Probanden bei geringerer Aufgabenschwierigkeit mehr neuronale Ressourcen benötigen, während es mit steigender Aufgabenschwierigkeit rasch zu einem Deckeneffekt kommt (siehe auch Kapitel 1.2.2). Dies führt zu unzureichender neuronaler Verarbeitung in schwierigeren Aufgaben (R. Martins et al., 2015; Reuter-Lorenz & Cappell, 2008). Die hier beschriebenen Daten zeigen zwar im direkten Vergleich keine Mehraktivierung der MCI Gruppe während des TMT-A, dennoch zeigt diese Gruppe mehr signifikante Kanäle während des TMT-A verglichen mit den gesunden Probanden. Während des schwierigeren TMT-B ist bereits eine Tendenz für eine schwächere Aktivierung der MCI Gruppe und zudem weniger signifikante Kanäle als in der Kontrollgruppe zu sehen. Der direkte Bedingungsvergleich bestätigt den reduzierten Oxygenierungsanstieg mit zunehmender Schwierigkeit gemäß des CRUNCH-Modells. Dies deutet auf reduzierte Ressourcenverfügbarkeit und eine geringere kognitive Reserve der MCI Patienten hin, da diese nur bedingt in der Lage zu sein scheinen, den zerebralen Blutfluss an die Aufgabenschwierigkeit anzupassen (Boles Ponto et al., 2006). Dies ist die erste Studie, die den für die Konversion von MCI zu AD entscheidenden TMT in MCI Patienten mit einem bildgebenden Verfahren untersucht, sodass vorhergehende Studien bestätigt und erweitert werden konnten. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass MCI Patienten einen geringeren punktuellen Oxygenierungsanstieg in relevanten neuronalen Kontrollzentren verglichen mit gesunden Kontrollprobanden zeigten, trotz unveränderten Verhaltensdaten. Dies deutet auf eine geringere kognitive Reserve der MCI Gruppe hin, die aber noch nicht flächendeckend sondern lediglich punktuell ausgeprägt ist und Einbußen auf Verhaltensebene voranzugehen scheinen. Die signifikante Reduktion des Oxygenierungsanstiegs mit steigender TMT-Schwierigkeit könnte als möglicher Früherkennungs-Biomarker fungieren. Interessant wäre es hierbei, sowohl Probanden mit guter und schlechter TMT-Leistung zu untersuchen, als auch die Probanden, denen der Wechsel zwischen Zahlen und Buchstaben im TMT-B nicht mehr gelingt, da bei diesen eventuell bereits eine flächendeckendere Hypofrontalität vorliegen könnte. Zudem sollten die hier vorgestellten Daten um den longitudinalen Aspekt erweitert werden.

5 Diskussion

Die abschließende Diskussion dieser Doktorarbeit beinhaltet zunächst einen direkten Vergleich der Ergebnisse der drei Studien miteinander und stellt diese in einen Zusammenhang. Darauffolgend werden einige Einschränkungen der beschriebenen Studien dargestellt, die bei der Interpretation der Daten beachtet werden sollten. Abschließend erfolgt ein Fazit, welches die Anwendbarkeit der Ergebnisse diskutiert und einen Ausblick gibt.

5.1 Vergleich Vorstudie mit Hauptstudie Teil I: Genetik

Vergleicht man die Ergebnisse der Vorstudie (VS) mit den Ergebnissen des ersten Teils der Hauptstudie (HS1) lässt sich zunächst demographisch feststellen, dass die Altersspanne der älteren Gruppe der Vorstudie um sechs Jahre größer ist als die der Hauptstudie (VS: 64-77Jahre, HS: 70-77 Jahre) und auch der Altersdurchschnitt der Probanden der VS geringer ist (VS \approx 71 Jahre, HS \approx 74 Jahre). Die Probanden der VS wurden weniger umfangreich hinsichtlich des kognitiven Status untersucht, obgleich sich die Gruppen hinsichtlich des MMST und DemTect nicht wesentlich unterscheiden. Dies findet hier deshalb Erwähnung, da Metaanalysen Unterschiede zwischen Studien insbesondere durch heterogene Stichproben bezüglich des Alters und des kognitiven Status erklären (Trachtenberg et al., 2012; Wisdom et al., 2011). Hinsichtlich der Verhaltensdaten lassen sich jedoch lediglich geringfügige Differenzen zwischen der VS und HS feststellen. Die Tatsache, dass sich in beiden Gruppen ein erfolgreicher Bedingungseffekt mit mehr verbundenen Kreisen und weniger Fehlern während des TMT-A als während des TMT-B zeigt, erlaubt eine weitere inhaltliche Vergleichbarkeit der bildgebenden Ergebnisse. Hierbei lassen sich einige Übereinstimmungen zwischen den Studien finden.

In beiden Studien zeigen sich in allen Gruppen teilaufgabenspezifische Aktivierungsmuster in übereinstimmenden Regionen. Zudem ist bei den Probanden der HS1, vergleichbar mit den älteren Probanden der VS, ebenfalls keine Lateralisierung des TMT-B erkennbar, während die jungen Probanden der VS eine rechtshemisphärische Dominanz des mPFC und IPFC zeigen. Diese Befunde sind in Übereinstimmung mit dem in Kapitel 2.5 und 1.2.2 beschriebenen HAROLD Modell (Cabeza, 2002; Spreng et al., 2010). Während des Bedingungseffektes (TMT-B vs. TMT-A) zeigen sich in der Risiko- und der neutralen Gruppe der HS1 mehr signifikante Kanäle in der linken Hemisphäre verglichen mit der rechten Hemisphäre. Das bestätigt den in

der VS gefundenen Mehrbedarf an Kontrollfunktionen mit steigender Aufgabenschwierigkeit gemäß des HAROLD Modells.

In der Vorstudie geht die ausbleibende Lateralisierung während des TMT-B der älteren Probanden mit einem Trend für eine erhöhte Oxygenierung im linken mPFC einher. Auch in der HS1 scheint der mPFC für den Gruppenunterschied eine entscheidende Rolle zu spielen, da die Risikogruppe (*APOE* ϵ 4-Allel-Träger) hier einen größeren Bedingungsseffekt zeigt (TMT-B vs. TMT-A). Demnach scheinen auch gesunde ältere Probanden im Vergleich zu jungen Probanden unabhängig vom *APOE* Status einen Mehrbedarf an frontalen Kontrollfunktionen während des TMT-B zu benötigen (siehe auch Kapitel 3.5). In der HS1 findet sich neben dem erhöhten Anstieg im mPFC auch ein Trend für einen verringerten Anstieg der Risikogruppe im vPFC verglichen mit der protektiven Gruppe. In der VS zeigt sich hingegen, dass die jüngeren Probanden signifikante Kanäle im Bereich des vPFC während des TMT-B zeigen. Der erhöhte Oxygenierungsanstieg der protektiven Gruppen im Bedingungscontrast könnte demnach darauf hinweisen, dass diese Gruppe bei steigender Aufgabenschwierigkeit eher auf „junge“ Strukturen zurückgreift, was ein Hinweis für den vorteilhaften Effekt der ϵ 2-Allel-Träger sein könnte. Trachtenberg und Kollegen (2011) fanden diesen Effekt nicht, sondern berichteten von vergleichbarer Aktivierung der ϵ 2- und ϵ 4-Allel-Träger. Allerdings untersuchte diese Studie Probanden im Alter von 33-55 Jahren, was zusammen mit der Tatsache, dass das *APOE* einen unterschiedlichen Effekt in verschiedenen Altersklassen zu haben scheint (Wisdom et al., 2011), auf einen altersabhängigen ϵ 2-Allel-Effekt hindeuten könnte. Da die im Rahmen von HS1 berichteten Befunden unseres Wissens nach die ersten Daten in älteren Probanden sind, welche das ϵ 2-Allel miteinbeziehen, sollten diese Ergebnisse von zukünftigen Studien repliziert werden.

Eine weitere Anmerkung soll hinsichtlich der Oxygenierung während des TMT-A und des Bedingungsseffektes (TMT-B vs. TMT-A) gemacht werden. Während beide Gruppen der VS keine signifikanten Kanäle während des TMT-A zeigen, wurden in der HS1 signifikante Kanäle gefunden (Neutral: 14, Risiko: 2, Protektiv: 1). Diese Unterschiede sind jedoch wahrscheinlich auf die größere statistische Power zurückzuführen. Allerdings zeigen sich für die signifikanten Kanäle des TMT-A selbst in der neutralen Gruppe hohe ($d > .8$) beziehungsweise moderate ($d > .5$) Effektstärken laut Definition nach Cohen (J. Cohen, 1988) in acht von 14 Kanälen (für Details siehe Anhang 6.2.2, Tabelle 22). In den beiden anderen Gruppen sind die Effekte ebenfalls hoch. In Zusammenhang mit dem in Kapitel 4.5 und 1.2.2 erwähnten CRUNCH

Modell (Reuter-Lorenz & Cappell, 2008) könnte die größere Aktivierung während des TMT-A auf einen Kompensationsversuch hinweisen.

Ein ähnliches Bild zeigt sich für den Bedingungseffekt (TMT-B vs. TMT-A). Während die jungen Probanden der VS keine und die protektive Gruppe der HS1 nur einen signifikanten Kanal zeigen, sind in den anderen Gruppen mehr signifikante Kanäle erkennbar (ältere Gruppe VS: 11, neutrale Gruppe HS1: 14, Risikogruppe HS: 8). Die Effektstärken der HS1-Ergebnisse liegen in elf der 14 Kanäle der neutralen Gruppe im moderaten Bereich und in allen Kanälen der anderen beiden Gruppen im hohen Bereich (J. Cohen, 1988). Möglicherweise benötigt die junge Gruppe einen weniger starken Oxygenierungsanstieg, da beide Aufgaben eine geringe (TMT-A) beziehungsweise moderate (TMT-B) Aufgabenschwierigkeit für diese Gruppe darstellt. Der stärkere Anstieg der älteren Gruppen könnte auf einen Alterseffekt hinweisen, da für sie die Aufgabenschwierigkeit höher empfunden wird. Dies ist in Übereinstimmung mit dem Konstrukt der kognitiven Reserve nach Boles Ponto und Kollegen (2006), das ein flexibles Anpassen der Aktivierung an die Aufgabenschwierigkeit in Älteren annimmt.

In diesem Zusammenhang soll die mögliche Theorie der inversen U-Kurve (siehe Kapitel 3.5) erneut aufgegriffen werden. Demnach könnte es sein, dass Probanden mit einer sehr hohen kognitiven Reserve (junge Probanden, protektive Gruppe), den Oxygenierungsanstieg mit steigender Aufgabenschwierigkeit nicht benötigen, während Probanden mit einer geringen kognitiven Reserve (Risikogruppe) diesen nicht mehr bewerkstelligen. Probanden mit einer „normalen“ kognitiven Reserve (neutrale Gruppe) zeigen demnach den größten Anstieg. Dies würde die Oxygenierung des Bedingungseffektes zusammen mit einer besonderen Risikoausprägung (in diesem Fall das *APOE* ε4-Allel) als möglichen hämodynamischen Endophänotypen für das frühzeitige Feststellen möglicher Auffälligkeiten prädestinieren und sollte durch zukünftige Studien verifiziert werden.

Interessanterweise lässt sich zusammenfassend sagen, dass für die Vorhersage der Beeinträchtigung der Oxygenierung weniger die direkte Betrachtung des TMT-B als Kernaufgabe des TMT entscheidend zu sein scheint, sondern vielmehr der Bedingungscontrast (Kontrast TMT-B vs. TMT-A) unter Berücksichtigung des TMT-A.

5.2 Vergleich Vorstudie mit Hauptstudie Teil II: Kognitiver Status

Im zweiten Teil der HS (HS2) zeigten Probanden beider Gruppen (MCI Patienten, gesunde Kontrollen) trotz der ebenfalls gelungenen Schwierigkeitsmanipulation (weniger Kreise und mehr Fehler während des TMT-B) im Schnitt ungefähr zwei verbundene Kreise weniger im TMT-B und drei im TMT-A verglichen mit der älteren Gruppe der VS. Sie scheinen somit langsamer aber auf Grund der erhöhten Fehleranzahl auch ungenauer zu sein. Auch hier wird der Grund für den Gruppenunterschied im Alter sowie in Unterschieden des kognitiven Status gesehen.

Vergleichbar mit der VS zeigt sich auch in der HS2 eine signifikante Oxygenierung in TMT-relevanten Regionen mit mehr signifikanten Kanälen während des TMT-B als während des TMT-A. Während die gesunde Gruppe der HS2 ebenfalls ungefähr gleich viele signifikante Kanäle in beiden Hemisphären während des TMT-B zeigt, finden sich bei der MCI Gruppe mehr signifikante Kanäle in der linken Hemisphäre. Diese Linkslateralisierung wird durch die Tendenz einer geringeren Oxygenierung der MCI Patienten in Kanal #46 der rechten Hemisphäre während des TMT-B unterstützt und ist in Übereinstimmung mit Studien, die ebenfalls veränderte Oxygenierungsmuster in MCI Patienten berichten (Yeung et al., 2016a). Während gesunde Probanden in dieser Studie aufgrund der verbalen Aufgabe eine linkshemisphärische Lateralisierung zeigen, ist bei MCI Patienten eine Verschiebung in die rechte Hemisphäre erkennbar, was von den Autoren nicht nur als funktionelle Reorganisation gewertet wird, sondern zum anderen als möglicher neuronaler Marker für die frühzeitige Feststellung von Auffälligkeiten diskutiert wird.

Allgemein zeigen die MCI Patienten der HS2 sowohl weniger signifikante Kanäle als die gesunden Probanden, als auch weniger als die älteren Probanden der VS während des TMT-B. Betrachtet man die Ausbreitung der Oxygenierung während des TMT-A, welche wie oben erwähnt als mögliches Maß für den Grad der Kompensation gesehen werden könnte, so zeigt sich, dass die MCI Patienten während des TMT-A mehr signifikante Kanäle zeigen als die anderen drei Gruppen (VS-Jung, VS-Alt, HS2-Gesund). Der direkte Vergleich wird auch hier durch Unterschiede in der Stichprobengröße erschwert (VS $n = 20$ pro Gruppe, HS2 $n = 57$ pro Gruppe). Dennoch liegen alle Effektstärken der signifikanten Kanäle im hohen Bereich (MCI Gruppe: #4: $d = 1.1$, #14: $d = 0.9$, #29: $d = 1.0$, #39: $d = 1.0$; Gesunde Gruppe: #7 = $d = 1.0$). Diese großflächigere Oxygenierung der MCI Gruppe während des TMT-A ist erneut in Übereinstimmung mit dem CRUNCH Modell (Reuter-Lorenz & Cappell, 2008) und kann als

kompensatorische Maßnahme betrachtet werden.

Die kompensatorischen Fähigkeiten der MCI Patienten scheinen jedoch nicht mehr ausreichend für die Anpassung an die erhöhte Aufgabenschwierigkeit zu sein. Neben der geringeren Anzahl an signifikanten Kanälen während des TMT-B zeigen die MCI Patienten keine signifikanten Kanäle für den Bedingungscontrast (TMT-B vs. TMT-A), welcher für die kognitive Reserve ein wichtiges Maß zu sein scheint (Boles Ponto et al., 2006). Dieser Befund spricht erneut für die Theorie der inversen U-Kurve. Während die jungen Probanden keinen Anstieg während des TMT-B benötigen, scheinen die MCI Patienten den Anstieg nicht mehr bewerkstelligen zu können.

Von den vier Kanälen mit reduziertem Oxygenierungsanstieg des Bedingungscontrasts (TMT-B vs. TMT-A) der MCI Gruppe (HS2) befinden sich drei im vPFC. Wie bereits erwähnt, scheint die Oxygenierung des vPFC ein Merkmal des „jugendlichen“ Aktivierungsmusters zu sein. Eine geringere Oxygenierung des mit Kontrollfunktionen ausgestatteten vPFC (Petrides, 2005) scheint für eine erfolgreiche Kompensation einen Mehrbedarf zusätzlicher Kontrollfunktionen anderer Regionen (z.B. mPFC) zu erfordern. Während dieser in der älteren Gruppe der VS zu gelingen scheint (Tendenz für erhöhte mPFC Aktivierung verglichen mit den jüngeren Probanden während des TMT-B), scheinen die MCI Patienten dies nicht mehr zu bewältigen. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass erneut die Wichtigkeit, alle Bedingungen in die Dateninterpretation einfließen zu lassen, bestätigt werden konnte. In Übereinstimmung mit Hinrichs (2011) scheinen die MCI Patienten trotz stabiler Verhaltensdaten, erste neuronale „Einbußen“ zu zeigen, welche möglicherweise neuronale Kompensationsmechanismen im höheren Schwierigkeitsbereich verhindern. Von Verhaltenseinbußen im weiteren Krankheitsverlauf ist somit auszugehen, was im Rahmen der longitudinalen Daten bestätigt werden sollte.

5.3 Vergleich Hauptstudie Teil I: Genetik und Teil II: Kognitiver Status

Auch die Vergleichbarkeit der beiden Hauptstudien scheint trotz geringer demographischer Unterschiede zwischen den Stichproben zulässig. Die beiden Gruppen der HS2 sind gematcht (*APOE*-Status, positive Familienanamnese für Demenz, Bildungsjahre, Geschlecht, Alter, BMI und Depression-Screenings). Wäre dies nicht der Fall gewesen, hätten sich wahrscheinlich Verhaltensunterschiede ergeben, denn die MCI Patienten der HS2 zeigen eine durchschnittlich geringere TMT Leistung als die nicht gematchte neutrale Gruppe der HS1. Dies hätte die

Interpretation der Gesamtdaten beeinflusst und unterstreicht erneut die Wichtigkeit einer homogenen Stichprobe für eine verlässliche Interpretation der Gesamtdaten.

Hinsichtlich der fNIRS Daten konnte für beide Studien eine spezifische, aber unterschiedliche Ausprägung und Intensität der Oxygenierung für die Gruppe des jeweiligen Risikofaktors (*APOE* beziehungsweise MCI) gefunden werden. Während die Unterschiede der HS1 großflächiger und im Rahmen der ROI Analyse erkennbar wurden, sind die Unterschiede der HS2 eher punktuell im Rahmen der Einzelkanalanalyse erkennbar. Bei beiden Studien ist der Vergleich TMT-B vs. TMT-A und somit der Oxygenierungsanstieg mit steigender Aufgabenschwierigkeit entscheidend für den Gruppenunterschied. Jedoch ist der Auslöser für diesen Unterschied in beiden Studien ein anderer. Während die Risikogruppe der HS1 einen erhöhten Anstieg im mPFC zeigt, der durch eine geringere Oxygenierung des mPFC während des TMT-A verursacht wurde, zeigt die MCI Gruppe der HS2 einen geringeren Anstieg, welcher mit einer geringeren TMT-B Oxygenierung einhergeht. Dieser unterschiedliche Einfluss verschiedener Risikofaktoren bestärkt vorherige Studien, welche die Wichtigkeit betonen, Risikofaktoren getrennt voneinander zu untersuchen (D. Bunce et al., 2014; Donix et al., 2012; Hayden et al., 2009).

Die zentrale Bedeutung des Oxygenierungsanstiegs wurde zudem auch in einer anderen Studie mit komplexer Schwierigkeitsabstufung gefunden (Vermeij et al., 2017). Diese Studie beinhaltete eine n-back Aufgabe mit vier Bedingungen (0-3-back) und fand lediglich für die 2-back vs. 1-back Bedingungen einen signifikanten Gruppenunterschied zwischen gesunden und MCI Patienten. Während die gesunden Probanden einen signifikanten Anstieg zwischen den Bedingungen zeigten, war dieser für die MCI Gruppe nicht erkennbar, was als ausbleibender Arbeitsgedächtnis-Belastungseffekt interpretiert wurde. Während die 0-back Aufgabe der Kontrollbedingung entspricht, sind die 1-back und 2-back Bedingungen am ehesten mit der Schwierigkeit des TMT-A und TMT-B vergleichbar, sodass dieser Befund mit den hier beschriebenen Ergebnissen vergleichbar erscheint. Zudem profitierten Probanden mit einer hohen initialen Oxygenierung in den schwierigen Bedingungen („jugendliches Oxygenierungsmuster“) mehr von einem kognitiven Training. Zusammen mit der gefundenen negativen Korrelation für die präfrontale Oxygenierung mit den Verhaltensdaten der einfachen Bedingungen (mehr Oxygenierung bei schlechterer Arbeitsgedächtnisleistung in 0-back und 1-back), wurde dies als ineffiziente neuronale Verarbeitung beziehungsweise

erfolglose Kompensation der MCI Patienten trotz gleicher Verhaltensdaten in der 2-back Bedingung gedeutet (Vermeij et al., 2017).

Diese Interpretation ist in Übereinstimmung mit den hier beschriebenen Ergebnissen, da die geringere kognitive Reserve aufgrund der mangelnden Anpassungsfähigkeit an die Aufgabenschwierigkeit der MCI Patienten auf eine mangelnde kompensatorische Leistung im TMT-B hindeutet, während den *APOE* ϵ 4-Allel-Trägern dies noch zu gelingen scheint. Dafür spricht auch die Tatsache, dass die Aktivierung des vPFC ein Merkmal des „jugendlichen Aktivierungsmusters“ zu sein scheint, welches ebenfalls in der protektiven Gruppe erkennbar ist. Während beide Risikogruppen (*APOE* und MCI) hier eine verringerte Aktivierung zeigen, geht dies bei den ϵ 4-Allel-Trägern mit einer Kompensation durch die Aktivierung zusätzlicher Regionen einher (mPFC), was bei den MCI Patienten ausbleibt. Die unter 1.2.1 beschriebene Aufteilung der präklinischen Phase ist in Übereinstimmung mit diesem Befund. Während sich die *APOE* ϵ 4-Allel-Träger vermutlich in Phase 1 oder 2 der präklinischen Phase befinden, werden die MCI Patienten Phase 3 zugeordnet und sind damit schon „weiter fortgeschritten“ im präklinischen Prozess (R. A. Sperling et al., 2011).

5.4 Kritikpunkte

Einige mögliche Kritikpunkte, welche bei der Interpretation der beschriebenen Ergebnisse berücksichtigt werden sollten, werden in den folgenden Abschnitten erläutert.

5.4.1 TMT Implementierung

Das Ziel, eine bewegungsanfällige und facettenreiche Aufgabe wie den TMT für die funktionelle Bildgebung zu implementieren, hat bestimmte Kompromisse zur Folge, die an dieser Stelle diskutiert werden sollen.

Zum einen konnten zwei Komponenten des Standard-TMT, nämlich die Bearbeitungszeit und die unmittelbare Fehlerkorrektur als Verhaltensmaße nicht berücksichtigt werden. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, neuronale Korrelate des TMT zu beschreiben. Dafür wurden nicht-standardisierte Blocklängen und die Anwesenheit eines Versuchsleiters in der Testumgebung als Beeinträchtigung gewertet, so dass die Abweichung vom Standard TMT in Kauf genommen wurde.

Zum anderen muss daraufhin gewiesen werden, dass in der jungen Gruppe (VS), 15 Versuchspersonen mindestens eine Version des TMT-A innerhalb der 30 Sekunden Bearbeitungszeit beendet hatten, während lediglich sechs der älteren Probanden (VS) dies gelang. Dies könnte die neuronale Aktivierung während des TMT-A vor allem in der jungen Gruppe reduziert haben, da die Probanden somit nicht die komplette Bearbeitungszeit mit der Aufgabe beschäftigt waren. Zwei mögliche Optionen zum Umgang mit diesem Problem wurden diskutiert. Erstens, die Möglichkeit mehr als fünf Kreise zur Original Version des TMT hinzuzufügen. Dies hätte zur Vereinheitlichung jedoch sowohl für den TMT-A als auch für den TMT-B erfolgen müssen, sodass dadurch vor allem das Schwierigkeitsniveau des TMT-B gestiegen wäre. Da es jedoch das Ziel war, die implementierte Version des TMT ausdrücklich auch für die Untersuchung pathologischer Prozesse in verschiedenen Stadien zu verwenden, bestand die Gefahr darin, die Aufgabe „zu schwierig“ und damit unbrauchbar für betroffene Zielgruppen zu machen. Mit dem Ziel die Aufgabenschwierigkeit sowie die Abweichung vom Original TMT im Rahmen zu halten, wurden in der vorgeschlagenen Version daher 30 Kreise verwendet. Die zweite Möglichkeit, wäre das Ausschließen der letzten 5 Sekunden eines jeden Blocks von der Datenanalyse gewesen. Dies veränderte zwar die Ergebnisse des TMT-A nicht, allerdings verschlechterte die verringerte Blocklänge die Ergebnisse für den TMT-B. Aus diesem Grund wurden die letzten 5 Sekunden in der hier vorgestellten Analyse berücksichtigt.

5.4.2 Stichprobencharakteristik

Die Untersuchung älterer Probanden erschwerte durch altersabhängige Faktoren das Vereinheitlichen der VS-Stichprobe. So nahmen beispielsweise die meisten älteren Probanden in allen drei Studien Medikamente ein. Auch wenn sich in den beiden Hauptstudien die Anzahl an Probanden mit Medikation zwischen den Gruppen nicht signifikant unterschied, kann eine unterschiedliche Wirkung der verschiedenen Wirkstoffkombinationen auf die Gehirnoxxygenierung nicht ausgeschlossen werden. Da jedoch lediglich die gegen die Kontrollaufgabe kontrastierte experimentelle Aufgabenaktivierung berichtet wurde, ist davon auszugehen, dass allgemeine, durch die Medikation verursachte Oxygenierungsunterschiede, exkludiert worden sind. Zudem hätte die Alternative, lediglich medikationsfreie Probanden zu rekrutieren, nicht nur zu einer wesentlich geringeren Probandenzahl, sondern auch zu einer unnatürlich gesunden und somit nicht repräsentativen Stichprobe geführt. Dies ist bereits durch den vergleichsweise hohen Bildungsgrad (Barro & Lee, 2010) der Stichproben

entstanden, was aufgrund der Bildungsabhängigkeit des TMT (Tombaugh, 2004) sowohl die Ergebnisse auf Verhaltens- als auch auf neuronaler Ebene beeinflusst haben könnte.

Ein weiterer Kritikpunkt ist die Tatsache, dass die Risikogruppe in der HS1 signifikant mehr Probanden mit einer positiven Familienanamnese für eine AD beinhaltet als die beiden anderen Gruppen. Die positive Familienanamnese hingegen wird alleine betrachtet schon als Risikofaktor diskutiert (Donix et al., 2012; Trachtenberg et al., 2012). Es liegen jedoch auch andere Studien vor, die keine prädiktive Aussagekraft für die positive Familienanamnese fanden (Woodard et al., 2010), die beide Faktoren als unabhängig ansehen (Hayden et al., 2009), diese kombinieren (Fleisher et al., 2009) oder lediglich einen additiven Effekt annehmen (Cupples et al., 2004; Fleisher et al., 2009; Hayden et al., 2009). Da dies die erste Studie ist, die funktionelle Daten während des TMT in verschiedenen *APOE*-Trägern untersucht, wurde zunächst der Einschluss einer möglichst großen Stichprobe beabsichtigt, sodass auf einen Ausschluss von Probanden mit einer positiven Familienanamnese (im Sinne eines Matchings mit den anderen Gruppen) oder ein Beschränken auf diese Risikoprobanden verzichtet wurde. Dennoch sollte dies bei der Interpretation der Daten berücksichtigt werden. Zukünftige Studien sollten den Einfluss der positiven Familienanamnese auf die Oxygenierung untersuchen.

Als weiterer Kritikpunkt hinsichtlich der *APOE*-Auswertung kann die fehlende Untersuchung des Gen-Dosis-Effektes herangezogen werden. Einige Studien zeigten einen unterschiedlichen Effekt der homo- verglichen mit den heterozygoten $\epsilon 4$ -Allel-Träger (Lind et al., 2006; Reiman et al., 2009; Trachtenberg et al., 2012; Wisdom et al., 2011). Aus dem oben aufgeführten Grund des Erhalts einer möglichst großen Stichprobe für die erste funktionelle Untersuchung des TMT, wurde hiervon im Rahmen dieser Doktorarbeit abgesehen. Die Notwendigkeit, dies für das weitere Verständnis des *APOE* Einflusses wird jedoch anerkannt und sollte in zukünftigen Studien berücksichtigt werden. Ähnliches gilt für die Tatsache, dass in der HS2 die Gruppe der MCI Patienten nicht genauer typisiert wurde, da auch hier ein unterschiedlicher Effekt für den vorwiegend amnestischen und den nicht-amnestischen MCI Typ gefunden wurde (Beishon et al., 2017; Feldman & Jacova, 2005; Levey et al., 2006). Da die gefundenen Gruppenunterschiede hinsichtlich der neuropsychologischen Testbatterie fast ausschließlich in der Gedächtnisdomäne gefunden wurden, kann jedoch davon ausgegangen werden, dass ein Großteil der MCI Patienten in der HS vom amnestischen Typ war.

Abschließend soll noch die unterschiedliche Gruppengröße, welche durch die unterschiedliche Verteilung der *APOE*-Allele in der Gesellschaft entstanden ist, in HS1 als kritischer Faktor erwähnt werden. Aufgrund dessen wurden alle Berechnungen entweder mit der konservativen Bonferroni-Methode oder mit der FDR-Methode korrigiert. Zudem wurde die Grafik hinsichtlich der Einzelkanalvergleiche innerhalb der Gruppe mit den Effektstärken erstellt, um die Interpretation der Ausbreitung der Oxygenierung an die unterschiedliche Gruppengröße anzupassen. Dennoch liegt selbst in der kleinsten Gruppe (Protektiv $n = 50$) noch eine moderate Stichprobengröße vor, welche größer als die geforderten 28 Probanden für das Erkennen einer großen Effektstärke bei einer Power von 0.8 ist (J. Cohen, 1988; Field, 2009). So konnten auch für die beiden kleineren Stichproben signifikante Effekte im Vergleich mit der großen, neutralen Gruppe gefunden werden. Die Anzahl der signifikanten Kanäle im Einzelkanalvergleich sollte jedoch nur zusammen mit der dazugehörigen Effektstärken-Grafik interpretiert werden.

5.4.3 FNIRS Methodik

Hinsichtlich der fNIRS Methode gibt es allgemeine Bedenken, die bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden sollten (siehe auch Kapitel 1.2.3).

Im Hinblick auf die begrenzte räumlichen Auflösung bleibt zu erwähnen, dass eine präzise Lokalisation von involvierten Regionen schwierig ist und alle erwähnten Regionen als bestmögliche Schätzung der am wahrscheinlichsten beteiligten Areale gesehen werden kann, welche an Hand der probabilistischen Karte neuroanatomische Gehirnregionen pro Kanal zugeordnete wurden (Okamoto et al., 2004; Okamoto & Dan, 2005; Rorden & Brett, 2000; Singh et al., 2005). Strukturelle Informationen könnten hier zu einer höheren Präzisierung beitragen, dies war allerdings aufgrund der großangelegten Natur der Vogelstudie aus Zeit- und Kostengründen nicht möglich.

Zudem erreicht NIRS nur kortikale Regionen, sodass tieferliegende, ebenfalls frühbetroffene Regionen nicht erfasst werden konnten (Chou et al., 2014). Weiterhin ermöglichte die zur Verfügung stehende 52-Kanal NIRS Haube lediglich das parallele Erfassen frontaler beziehungsweise temporaler Regionen, nicht aber parietaler Regionen, obgleich eine Studie veränderte Oxygenierungsmuster parietaler Regionen unter anderem in MCI Patienten berichtet (z.B. Arai et al., 2006). Zukünftige Studien könnten jedoch mittels unilateraler

Messung oder durch Gebrauch einer für die Messung des ganzen Kopfes geeigneten Optodenhaube auch die Oxygenierung in anderen Regionen während des TMT erheben.

In diesem Zusammenhang steht ein weiterer methodischer Kritikpunkt, nämlich die Schädel-Kortex Entfernung, welche abhängig von der individuellen Gewebekomposition unter dem jeweiligen NIRS-Kanal zu sein scheint (Ehlis, Schneider, Dresler, & Fallgatter, 2014; Haeussinger et al., 2011). Somit könnte die funktionale Hämodynamik durch hemisphärische Gewebsunterschiede konfundiert worden sein. Zukünftige Studien sollten aus diesem Grund die Ergebnisse mit einer genaueren Lokalisationsmethode der Optodenhaube replizieren (Custo et al., 2010; Cutini et al., 2011) und individuelle Unterschiede der Schädel-Kortex Entfernung berücksichtigen. Auch periphere hämodynamische Parameter, wie zum Beispiel die Hautperfusion, können einen weiteren Störfaktor darstellen (Ehlis et al., 2014; Takahashi et al., 2011; Tong, Hocke, & Frederick, 2011; Vermeij et al., 2017), da aufgabenbezogene Änderungen in der Hautperfusion bereits Oxygenierungsunterschiede maskieren können (Vermeij et al., 2017). Vor allem klinische Stichproben neigen jedoch zu einer stärkeren Hautperfusion aufgrund von erhöhtem emotionalen Stress (Ehlis et al., 2014). Um diese Einflüsse möglichst gering zu halten, wurden hier die allgemein anerkannten Analysemethoden (z.B. hinsichtlich Datenfilter und Bewegungsartefakten) angewendet (Ehlis et al., 2014). Um Artefakte zu minimieren wurde, der CBSI Filter (Cui et al., 2010) verwendet und Effektstärken für die Berechnungen der Hauptstudien benutzt (Schroeter et al., 2003), welche den Pfadlängenfaktor besser berücksichtigen. Dennoch besteht Bedarf an einheitlichen und verlässlichen Analysemethoden (Ehlis et al., 2014), um die Validität und Reliabilität der fNIRS Methode zu maximieren.

5.5 Fazit, Anwendbarkeit und Ausblick

Trotz einiger Limitationen konnten die im Rahmen dieser Doktorarbeit vorgestellten Daten aussagekräftige und neuartige Ergebnisse liefern, die den bisherigen Wissensstand bestätigen und ergänzen. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die hier vorgestellte TMT-Implementierung für fNIRS geeignet zu sein scheint, um Oxygenierungsmuster verschiedener Stichproben zu erheben. Junge Probanden zeigten ein spezifisches rechtslateralisiertes, frontales Oxygenierungsmuster während des TMT-B im mPFC und IPFC. Ältere Probanden zeigten hingegen eine verringerte Lateralisierung durch mehr signifikante Kanäle in der linken Hemisphäre und der Tendenz einer stärkeren Aktivierung im mPFC während des TMT-B,

während die Fehleranzahl vergleichbar mit den jungen Probanden war. Träger des Risiko-Alleles $\epsilon 4$ zeigten einen signifikant höheren Anstieg im mPFC des Bedingungseffektes mit der Tendenz für einen geringeren Oxygenierungsanstieg im vPFC und einer reduzierten Oxygenierung im mPFC während des TMT-A trotz vergleichbarer Verhaltensdaten. Die $\epsilon 2$ -Allel-Träger hingegen zeigten ähnlich wie die jüngeren Probanden (beide Hemisphären involviert) eine besondere Beteiligung des vPFC. Die kognitive Risikogruppe der MCI-Patienten zeigte wiederum einen verringerten Oxygenierungsanstieg mit steigender Aufgabenschwierigkeit mit weniger signifikanten Kanälen im TMT-B und mehr im TMT-A bei ebenso konstanten Verhaltensdaten (siehe Abbildung 23).

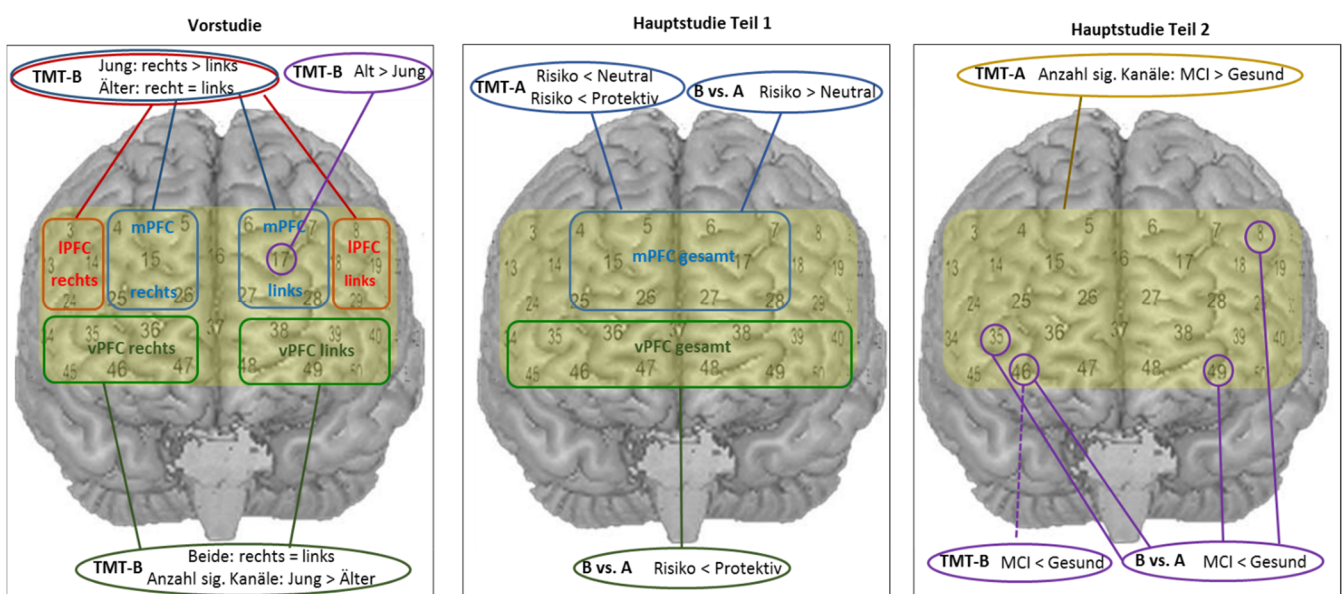


Abbildung 23: Zusammenfassung der wichtigsten fNIRS Ergebnisse der drei Studien

Diese Ergebnisse leisten einen wichtigen Beitrag zum besseren Verständnis der neuronalen Grundlagen von Risikopatienten der AD, da hier erstmals die neuronalen Grundlagen des TMT als einem der wichtigsten neuropsychologischen Tests in der Demenzdiagnostik in Risikopatienten untersucht wurde. Die Daten können somit zukünftig zur Bestimmung eines hämodynamischen Phänotypen beitragen, welcher als wichtiger Beitrag zur Frühdiagnostik angesehen wird (Beishon et al., 2017). Einige hier diskutierte Implikationen der vorgestellten Daten weisen auf die Wichtigkeit hin, neben den beiden experimentellen Bedingungen, vor allem auch den Oxygenierungsanstieg (TMT-B vs. TMT-A) als Marker für Auffälligkeiten zu betrachten. Beide Risikogruppen zeigten in diesem Vergleich signifikante Unterschiede. Dabei könnte die Richtung des Unterschiedes entscheidend für die Einschätzung der kognitiven Reserve sein. Während der *APOE* Risikogruppe die Kompensation noch zu gelingen scheint, könnte der Abbau in der MCI Gruppe bereits weiter im präklinischen Prozess fortgeschritten

sein. Zur letztendlichen Beurteilung ist hierbei jedoch der longitudinale Aspekt erforderlich, denn zur Bestätigung dieser Annahme sollte ein baldiger Einbruch der Verhaltensdaten der MCI Gruppe sichtbar werden. Neben der Intensität der Oxygenierung hat sich zur Beurteilung der Daten auch die Ausbreitung beziehungsweise das Oxygenierungsmuster als wichtig erwiesen.

Ein in der Einleitung erwähnter Übersichtsartikel deutete frontale Unterschiede eher als Resultat gesunden Alterns und weniger als präklinischen AD Marker (Jagust, 2013). In der vorliegenden Studie konnte jedoch gezeigt werden, dass sowohl normale als auch pathologische Alterungsprozesse mit PFC Unterschieden verbunden sind. Gesunde Alterungsprozesse kennzeichnen sich vor allem durch eine Reduktion der Lateralisierung des TMT-B. Potentiell pathologische Prozesse zeigen hingegen eher einen Unterschied in der Intensität des Oxygenierungsanstiegs mit steigender Aufgabenschwierigkeit.

Während die Daten kurzfristig die Diskussion um den Einfluss verschiedener Risikofaktoren vorantreiben können, könnten sie mittel- und langfristig fester Bestandteil der Demenzdiagnostik werden. Zur Zeit reichen die methodologischen Erkenntnisse (unter anderem durch ein unzureichendes Signal-Rausch-Verhältnis) noch nicht aus, um die fNIRS Messung auf Einzelfall Ebene zu verwenden (Ehlis et al., 2014). Wie ein Übersichtsartikel zur Einzelfallprognose mit MRT zeigt, entwickelt sich die Forschung vor allem im AD Bereich diesbezüglich jedoch rasant (Arbabshirani, Plis, Sui, & Calhoun, 2017).

Denkbar wäre beispielsweise eine Routineuntersuchung zur Berechnung eines Demenzrisikowertes zur Einschätzung des individuellen Demenzrisikos z.B. alle fünf Jahre ab dem 50. Lebensjahr. Hierfür sollten integrative Methoden zum Einsatz kommen, welche verschiedene Biomarker und Risikofaktoren gleichzeitig berücksichtigen. Hierzu liegen bereits einige Studien vor, welche die Überlegenheit der prädiktiven Aussagekraft dieser Methode gegenüber Studien mit nur einem Biomarker zeigen konnten (Hinrichs et al., 2011; Zhang et al., 2009). Allgemein ist eine Vernetzung der Daten unterschiedlicher Studien und das Anwenden von AD Standards von fundamentaler Bedeutung für die Weiterentwicklung im Bereich AD, da die multifaktorielle Natur der Erkrankung das Einbeziehen mehrerer interdisziplinärer Forschungszentren bedarf (Cummings et al., 2016; Neville et al., 2017).

Auch die klinische Frühdiagnose sollte interdisziplinär erfolgen. Anhand eines Leitfadens ähnlich der bestehenden S3-Leitlinie, sollte die Frühdiagnose schrittweise erfolgen. Sinnvoll wäre dabei beispielsweise eine Software, welche nach jedem diagnostischen Schritt einen

Risikoscore berechnet, von dem das weitere Vorgehen abhängt. Im Frühdiagnoseprozess sollten neben der Anamnese, Blutparametern und dem Erstellen eines Risikoprofils (*APOE*, MCI, Familienanamnese, Lebensstil) Biomarker einen großen Stellenwert einnehmen. Eine Kombination mehrerer Marker wäre hierbei sinnvoll. In diesem Zusammenhang könnte die hier vorgestellte fNIRS Untersuchung als kostengünstiges, schnelles und einfaches Screening-Tool einen möglichen Biomarker darstellen. Sollte sich das Risikoprofil anhand der Biomarker-Kombination bestätigen, kann über einen möglichen Behandlungsbeginn nachgedacht werden.

Die Art der Behandlung hängt dabei zum einen von der Art des Risikotyps und zum anderen von der Ausprägung des Risikoprofils und Voranschreitens innerhalb der präklinischen Phase ab. Bei Auffälligkeiten im Lebensstil, könnte beispielsweise eine Beratung hinsichtlich der Reduktion von Risikofaktoren im Alltag sinnvoll sein, während bei kognitiven Einbußen ein kognitives Training in Betracht gezogen werden könnte. Auch diesbezüglich könnte die fNIRS Untersuchung zur Beurteilung des Trainingserfolges hilfreich werden. In einer Studie konnte beispielsweise gezeigt werden, dass Probanden mit einem „jugendlichen“ neuronalen Aktivierungsmuster besser von einem kognitiven Training profitierten (Vermeij et al., 2017). In diesem Zusammenhang können die vorliegenden Daten den vPFC als mögliches Maß für ein „jugendliches“ Oxygenierungsmuster identifizieren. Diese erhöhte vPFC Aktivierung könnte somit ein Hinweis für einen neuronalen Vorteil (z.B. für die $\epsilon 2$ -Allel-Träger) beziehungsweise eine ausgeprägte kognitive Reserve darstellen. Das Ausmaß des Oxygenierungsanstiegs im mPFC könnte hingegen entscheidend für die Effektivität kompensatorischer Prozesse sein.

Sollte das Risikobild vor allem auf neuronaler Ebene deutlich werden und hier kein Hinweis auf einen kognitiven Trainingserfolg vorliegen, könnte die medikamentöse Behandlung indiziert sein. Eine Studie untersuchte diesbezüglich funktionelle Unterschiede von Donepezil-Respondern und fand eine signifikant geringere Perfusion im orbito- und dorsolateralen PFC (Mega et al., 2000). Gleichmaßen könnte auch im Rahmen der medikamentösen Behandlung die hier vorgeschlagene Messung mit fNIRS helfen, Responder-Profile zu erstellen und langfristig routinemäßig vor Behandlungsbeginn die jeweilige Eignung zu untersuchen.

Der frühzeitige Beginn dieser Routineuntersuchung ist dabei von besonderer Bedeutung, um das Eingreifen vor klinisch relevanten Einbußen zu ermöglichen. Die hier vorgestellten Daten weisen ebenfalls darauf hin, dass die MCI Patienten hinsichtlich ihres neuronalen Musters bereits weiter fortgeschritten sind, als die *APOE* Risikoträger und somit der

Behandlungsbeginn aufgrund von irreversiblen Veränderungen bereits zu spät sein könnte. Ein aktueller Übersichtsartikel unterstreicht diese Wichtigkeit und rückt die Modulation der β - und γ -Sekretase als mögliche präventive Behandlungsoption in den Vordergrund (Voytyuk, De Strooper, & Chávez-Gutiérrez, 2017).

Bevor ein solches Vorgehen jedoch diskutabel wird, sollten weitere Studien die hier vorgestellten Daten bestätigen und erweitern. Im Rahmen der hiesigen Studie konnte gezeigt werden, dass homogene Stichproben von fundamentaler Bedeutung für die reliable Interpretation der Ergebnisse sind. Dies betrifft zum einen die Stichprobengröße, den kognitiven Status und das Alter, aber zum anderen auch andere Faktoren wie die Familienanamnese, die Schulbildung und die prämorbid Intelligenz.

In einem weiteren Schritt ist zunächst das Ergänzen der bisherigen Ergebnisse durch den im Rahmen der Vogelstudie vorgesehenen longitudinalen Aspekt von Bedeutung. Dies dient nicht nur der Bestätigung der hier angestellten Interpretationen, sondern auch deren Erweiterung um prädiktive Faktoren auf neuronaler Ebene. Im Rahmen der hier erhobenen Daten konnte ein unterschiedliches Risikoprofil für den genetischen und den kognitiven Risikofaktor gefunden werden, was das getrennte Betrachten verschiedener Risikofaktoren unterstreicht und einen progredienten präklinischen Prozess verdeutlichen könnte. In diesem Zusammenhang sollten zukünftige Studien ebenfalls neuronale Oxygenierungsmuster weiterer Risikofaktoren wie der positiven Familienanamnese, subjektive Gedächtniseinbußen und einer depressiven Erkrankung berücksichtigen. Um einen Phänotyp für das „jugendliche“ Oxygenierungsmuster abhängig vom *APOE* Genotypen zu erzielen, sollte zudem ein Alt-Jung Vergleich abhängig vom genetischen Status erfolgen.

Auf diese Weise können in den nächsten Jahren hoffentlich weitreichende Fortschritte im Bereich der AD-Forschung erzielt werden. Wie oben vorgeschlagen wird die klinische Implikation dieser Ergebnisse vor allem vom Ergänzen und Vernetzen verschiedener Forschungsstränge miteinander profitieren.

6 Anhang

6.1 Vorstudie - Ergebnisse

Verhaltensdaten

Tabelle 11: Mittelwerte der Verhaltensdaten (Anhang-VS)

Verhaltensdaten für den TMT für die gesamte Stichprobe sowie für die Gruppen separat. Dargestellt werden Mittelwerte \pm SD der korrekt verbundenen Anzahl an Kreisen pro Bedingung, Fehler für TMT-A und TMT-B sowie der Verhältniswert B/A.

	Korrekt verbundene Kreise			Anzahl Fehler		Verhältnis
	TMT-A	TMT-B	Kontrolle	TMT-A	TMT-B	B/A
Junge Probanden	27.3 \pm 4	18.4 \pm 4.2	70.8 \pm 17	0.3 \pm 0.5	1.1 \pm 1.1	0.7 \pm 0.1
Ältere Probanden	21.1 \pm 5.4	10.2 \pm 2.4	61.7 \pm 16.9	0.4 \pm 0.7	0.9 \pm 1.4	0.5 \pm 0.1

Einzelkanalanalyse innerhalb der Gruppen

Tabelle 12: Ergebnisse der Einzelkanal *t*-Tests der jungen Gruppe (Anhang-VS)

Junge Gruppe (<i>df</i> = 19)						
Kanal #	TMT-A vs. Kontrolle		TMT-B vs. Kontrolle		TMT-A vs. TMT-B	
	<i>t</i> -Wert	<i>p</i> -Wert	<i>t</i> -Wert	<i>p</i> -Wert	<i>t</i> -Wert	<i>p</i> -Wert
3	1.2	0.240	2.6	0.019*	-1.7	0.110
4	0.7	0.484	0.9	0.387	-0.5	0.629
5	1.0	0.314	0.0	0.998	0.6	0.547
6	-0.3	0.794	-1.1	0.268	1.0	0.315
7	0.0	0.971	0.1	0.912	-0.2	0.867
8	-0.7	0.480	1.1	0.299	-1.8	0.090
13	1.3	0.226	5.1	< 0.001*	-3.0	0.008
14	1.3	0.198	2.1	0.049	-0.8	0.440
15	1.1	0.266	0.3	0.783	0.8	0.427
16	0.0	0.969	-0.5	0.592	0.5	0.597
17	0.3	0.790	-0.6	0.531	0.7	0.467
18	0.5	0.647	1.5	0.138	-0.9	0.361
19	0.3	0.774	4.1	0.001*	-2.8	0.011
24	1.4	0.186	6.0	< 0.001*	-3.0	0.007
25	1.5	0.145	2.7	0.013*	-0.4	0.681
26	0.2	0.870	1.2	0.257	-1.1	0.295
27	-1.5	0.149	-1.2	0.249	0.4	0.724
28	1.0	0.330	1.9	0.077	-0.6	0.535
29	0.9	0.380	3.6	0.002	-1.6	0.128
34	0.8	0.418	3.1	0.006*	-2.4	0.029
35	1.8	0.083	4.2	< 0.001*	-2.3	0.034
36	1.5	0.156	3.0	0.007*	-0.9	0.382
37	-0.7	0.486	0.3	0.749	-1.0	0.337
38	-0.1	0.925	0.7	0.484	-0.7	0.500
39	0.4	0.689	2.6	0.019*	-1.6	0.118
40	1.3	0.197	4.3	< 0.001*	-2.2	0.040
45	1.2	0.241	3.2	0.005*	-2.2	0.038
46	1.0	0.316	2.8	0.012*	-1.7	0.110
47	0.6	0.536	2.3	0.030	-1.3	0.204
48	0.0	0.984	2.0	0.062	-1.9	0.072
49	0.4	0.723	3.0	0.007*	-1.9	0.069
50	1.2	0.244	4.8	< 0.001*	-2.5	0.020

* = signifikant mit FDR Korrektur

Tabelle 13: Ergebnisse der Einzelkanal *t*-Tests der älteren Gruppe (Anhang-VS)

Ältere Gruppe (<i>df</i> = 19)						
Kanal #	TMT-A vs. Kontrolle		TMT-B vs. Kontrolle		TMT-A vs. TMT-B	
	<i>t</i> -Wert	<i>p</i> -Wert	<i>t</i> -Wert	<i>p</i> -Wert	<i>t</i> -Wert	<i>p</i> -Wert
3	0.6	0.564	3.8	0.001*	-2.5	0.021
4	-0.2	0.849	2.2	0.045	-2.4	0.027
5	-0.8	0.449	0.8	0.454	-1.7	0.101
6	1.0	0.312	1.9	0.073	-0.8	0.425
7	2.7	0.013	2.8	0.011*	-0.7	0.492
8	0.6	0.544	1.9	0.072	-1.5	0.157
13	0.0	0.985	3.9	0.001*	-3.6	0.002*
14	0.4	0.721	3.1	0.006*	-2.8	0.011*
15	-0.3	0.779	1.7	0.100	-2.0	0.062
16	1.2	0.261	2.2	0.039	-1.2	0.242
17	1.5	0.152	4.0	0.001*	-2.1	0.051
18	2.2	0.043	4.1	0.001*	-1.9	0.069
19	1.0	0.330	1.9	0.072	-1.8	0.086
24	1.2	0.238	3.1	0.006*	-3.3	0.004*
25	0.5	0.610	2.7	0.013*	-2.9	0.010*
26	1.5	0.160	2.4	0.026*	-1.2	0.251
27	1.0	0.333	2.5	0.021	-2.1	0.051
28	1.6	0.132	3.8	0.001	-2.4	0.027
29	2.4	0.030	3.8	0.001*	-2.1	0.048
34	-0.3	0.759	2.7	0.014*	-2.9	0.010*
35	0.6	0.550	1.9	0.073	-2.6	0.017*
36	1.8	0.088	4.9	< 0.001*	-3.9	0.001*
37	0.5	0.618	2.3	0.030	-2.3	0.031
38	0.6	0.588	2.6	0.017*	-2.8	0.010*
39	1.5	0.144	3.2	0.005*	-2.3	0.036
40	0.4	0.674	1.8	0.084	-1.4	0.191
45	0.4	0.658	2.4	0.028	-2.8	0.011*
46	1.5	0.141	2.3	0.033	-2.0	0.057
47	0.9	0.359	2.9	0.009	-2.6	0.017*
48	0.3	0.775	2.3	0.034	-2.8	0.011*
49	0.2	0.856	2.1	0.052	-2.4	0.029
50	0.7	0.520	1.7	0.105	-1.0	0.337

* = signifikant mit FDR Korrektur

Einzelkanalanalyse zwischen den Gruppen

Tabelle 14: ANOVA für den Gruppenvergleich der Einzelkanäle (Anhang-VS)

ANOVA Bedingung (TMT-A vs. Kontrolle, TMT-B vs. Kontrolle) x Gruppe (Jung, Älter) für jeden der 32 Kanäle.

Kanal #	HE Bedingung df = 1. df(Fehler) = 340		IA Bed x Gruppe df = 2. df(Fehler) =		HE Gruppe df = 2. df(Fehler) =	
	F-Wert	p-Wert	F-Wert	p-Wert	F-Wert	p-Wert
3	7.5	0.009*	0.0	0.904	0.6	0.434
4	2.5	0.124	0.5	0.482	0.1	0.784
5	0.6	0.447	0.2	0.632	0.0	0.920
6	0.1	0.821	1.7	0.197	3.9	0.056
7	0.4	0.535	0.2	0.698	4.9	0.034*
8	5.4	0.026*	0.1	0.704	0.6	0.449
13	16.8	<0.001*	2.0	0.169	7.7	0.008*
14	4.5	0.041*	0.6	0.454	0.6	0.436
15	0.2	0.653	3.2	0.081#	0.0	0.837
16	0.1	0.794	1.3	0.262	2.7	0.111
17	0.3	0.572	3.2	0.081#	6.0	0.019*
18	4.0	0.052	0.4	0.520	1.9	0.175
19	10.4	0.003*	0.3	0.603	0.1	0.798
24	17.4	<0.001*	1.4	0.239	1.9	0.179
25	2.1	0.156	0.5	0.505	1.3	0.265
26	2.5	0.122	0.0	0.915	1.6	0.212
27	1.0	0.332	2.4	0.129	5.6	0.023*
28	4.2	0.047*	1.2	0.274	0.6	0.426
29	6.5	0.015*	0.0	0.981	0.7	0.394
34	13.0	0.001*	0.0	0.841	1.2	0.276
35	11.8	0.001*	0.0	0.989	0.6	0.427
36	5.1	0.030*	0.4	0.556	0.0	0.945
37	5.2	0.028*	0.6	0.427	1.7	0.205
38	4.8	0.035*	1.1	0.297	1.2	0.280
39	7.0	0.012*	0.0	0.992	0.3	0.595
40	6.0	0.019*	0.1	0.723	1.3	0.267
45	12.6	0.001*	0.0	0.826	0.3	0.581
46	6.9	0.012*	0.2	0.682	0.3	0.582
47	6.9	0.012*	0.3	0.596	0.2	0.689
48	10.9	0.002*	0.2	0.636	0.2	0.653
49	8.4	0.006*	0.1	0.724	0.2	0.625
50	5.3	0.027*	0.5	0.467	1.4	0.237

* = signifikantes Ergebnis ($p < .05$), # = trend ($p < .1$)

Tabelle 15: Mittelwerte der relevanten Einzelkanäle pro Gruppe (Anhang-VS)

Mittelwerte \pm Standardabweichung für die Ergebniskanäle der ANOVA (#15, #17) pro Bedingungs-kontrast und Gruppe.

Bedingung	Gruppe	#15	#17
TMT-A vs. Kontrolle	Jung	0.021 \pm 0.02	0.002 \pm 0.01
	Älter	-0.003 \pm 0.01	0.014 \pm 0.01
TMT-B vs. Kontrolle	Jung	0.006 \pm 0.02	-0.010 \pm 0.02
	Älter	0.021 \pm 0.01	0.039 \pm 0.01
TMT-B vs. TMT-A	Jung	-0.018 \pm 0.02	-0.012 \pm 0.02
	Älter	0.020 \pm 0.01	0.019 \pm 0.01

ROI-Analyse zwischen den Gruppen

Tabelle 16: ANOVA der ROI-Gruppenunterschiede des TMT-B (Anhang-VS)

Mixed-design ANOVA Region (vPFC, IPFC, mPFC) x Hemisphäre (links, rechts) x Gruppe (Jung, Älter) für Gruppenunterschiede zwischen den ROIs für den TMT-B.

	df	F-Wert	p-Wert
HE Region	1.3/47.5	14.5	<.001*
HE Hemisphäre	1/38	3.5	.071#
HE Gruppe	1/38	.004	.948
IA Region * Gruppe	2/76	1.6	.200
IA Hemisphäre * Gruppe	1/38	3.2	.082#
IA Region * Hemisphäre	2/76	1.5	.230
IA Region * Hemisphäre * Gruppe	2/76	2.5	.086#

* = signifikantes Ergebnis $p < .05$, # = Trend $p < .1$.

6.2 Hauptstudie Teil I: Genetik

6.2.1 Methoden MCI Bestimmung

Tabelle 17: Kriterien der MCI Bestimmung (Anhang)

Kriterien für die Klassifizierung von MCI basierend auf Portet et al. (2006)

Subjektive kognitive Beeinträchtigung	<p>Mindestens eine der folgenden Fragen des Anamnesefragebogens mussten bejaht werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • „Sind Ihnen jemals Gedächtnisstörungen aufgefallen?“ • „Haben Sie häufiger Beschwerden wie Vergessen von Namen von Bekannten, Vergessen von Telefonnummern die sie früher kannten, Verlegen von Dingen wie der Brille, des Portemonnaies oder des Schlüssels“ • „Haben Sie Ihre Angehörigen schon einmal darauf angesprochen?“
Objektive kognitive Beeinträchtigung (klinische Untersuchung)	<p>Mindestens eine Auffälligkeit in der klinischen Untersuchung hinsichtlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewusstseinszustand • Orientierung • Aufmerksamkeit • Wahrnehmung • Konzentration • Kurz- und Langzeit Gedächtnis
Objektive kognitive Beeinträchtigung (neuropsychologische Testung)	<p>Kognitive Auffälligkeit in mindestens einem der folgenden Tests:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MMST < 27 • DemTect < 13 • Abweichende Ergebnisse (T-Wert < 37.1) in den Bereichen • Gedächtnis (VLMT, WMS-R, CFT) • Aufmerksamkeit (TAP: Wachsamkeit und Geteilte Aufmerksamkeit) • Exekutiv Funktionen (CFT; TAP: Inkompatibilität und GoNoGo) • Sprache (RWT)
Keine gravierende Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens	<p>Die folgenden zwei Fragen des Anamnesefragebogens mussten bejaht werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • „Kommen Sie im täglichen Leben zurecht?“ • „Versorgen Sie sich selber hinsichtlich Körperpflege, Einkaufen, Wohnung und Kochen?“ <p>Das folgende Kriterium muss erfüllt werden</p> <ul style="list-style-type: none"> • B-ADL < 2.1
Unauffälliges Demenzscreening	<p>Die folgenden Kriterien müssen erfüllt werden</p> <ul style="list-style-type: none"> • MMST > 23 • DemTect > 8
Keine mittel- oder schwergradige depressive Episode darf vorliegen	<p>Die folgenden Kriterien müssen erfüllt werden</p> <ul style="list-style-type: none"> • BDI-II < 20 • GDS < 6

Tabelle übersetzt aus Katzorke und Kollegen (2017). Gebrauch im Rahmen der „open access“-Veröffentlichung als Koautor gestattet.

6.2.2 Ergebnisse

Verhaltensdaten

Tabelle 18: Mittelwerte der Verhaltensdaten (Anhang-HS1)

Durchschnittswerte \pm Standardabweichung der Verhaltensdaten pro Gruppe und für die Gesamtstichprobe

	Korrekt verbundene Kreise			Fehleranzahl		Verhältnis
	<i>TMT-A</i>	<i>TMT-B</i>	<i>Kreise</i>	<i>TMT-A</i>	<i>TMT-B</i>	<i>B/A</i>
<i>Risiko</i>	19.9 \pm 4.6	9.0 \pm 3.0	56.6 \pm 14.2	0.28 \pm 0.6	2.44 \pm 3.2	0.46 \pm 0.1
<i>Neutral</i>	19.4 \pm 4.8	9.0 \pm 3.0	56.7 \pm 15.3	0.35 \pm 0.7	2.13 \pm 2.8	0.47 \pm 0.1
<i>Protektiv</i>	19.0 \pm 5.3	9.3 \pm 3.5	58.7 \pm 14.6	0.42 \pm 0.8	1.78 \pm 2.4	0.50 \pm 0.2
<i>Gesamt</i>	19.4 \pm 4.9	9.0 \pm 3.0	56.9 \pm 15.0	0.35 \pm 0.7	2.15 \pm 2.9	0.47 \pm 0.1

Einzelkanalanalyse innerhalb der Gruppen

Tabelle 19: Ergebnisse der Einzelkanal *t*-Tests für den TMT-A vs. Kontrolle (Anhang-HS1)

TMT-A vs. Kontrolle						
Kanal #	NEUTRAL (df = 215)		RISIKO (df = 77)		PROTEKTIV (df = 49)	
	<i>t</i> -Wert	<i>p</i> -Wert	<i>t</i> -Wert	<i>p</i> -Wert	<i>t</i> -Wert	<i>p</i> -Wert
3	4.76	< 0.001*	2.31	0.023	3.11	0.003
4	6.16	< 0.001*	1.53	0.130	1.74	0.089
5	2.96	0.003	-0.05	0.962	2.38	0.021
6	2.23	0.027	1.96	0.053	1.79	0.079
7	3.67	< 0.001*	2.85	0.006	3.83	< 0.001*
8	3.21	0.002*	1.86	0.069	2.78	0.008
13	2.28	0.024	1.70	0.093	0.93	0.360
14	4.00	< 0.001*	4.25	< 0.001*	2.42	0.019
15	3.66	< 0.001*	1.29	0.200	-0.64	0.526
16	3.97	< 0.001*	1.51	0.135	0.33	0.747
17	2.48	0.014	0.98	0.328	2.01	0.049
18	2.74	0.007	3.12	0.003	2.31	0.025
19	3.09	0.002	1.80	0.076	1.94	0.058
24	4.51	< 0.001*	1.62	0.110	2.11	0.040
25	3.65	< 0.001*	0.69	0.494	1.56	0.126
26	2.01	0.046	0.31	0.759	0.21	0.833
27	2.50	0.013	-0.61	0.544	3.26	0.002
28	2.22	0.028	-0.29	0.775	3.23	0.002
29	3.72	< 0.001*	4.55	< 0.001*	2.19	0.033
34	3.22	0.001*	2.79	0.007	0.94	0.354
35	1.38	0.169	0.41	0.685	1.61	0.114
36	3.35	< 0.001*	1.17	0.247	1.02	0.312
37	1.64	0.101	0.73	0.469	2.99	0.004
38	3.68	< 0.001*	1.87	0.065	0.55	0.586
39	3.44	0.001*	1.88	0.064	2.12	0.039
40	2.33	0.021	2.97	0.004	1.57	0.122
45	2.65	0.009	3.10	0.003	0.24	0.811
46	1.68	0.095	1.15	0.254	0.23	0.819
47	2.76	0.006	2.92	0.005	0.39	0.698
48	2.20	0.029	1.76	0.083	1.05	0.299
49	2.53	0.012	-0.04	0.966	0.30	0.765
50	5.27	< 0.001*	2.15	0.035	0.78	0.441

* = signifikant mit Bonferroni ($p \leq .0015625$)

Tabelle 20: Ergebnisse der Einzelkanal *t*-Tests für den TMT-B vs. Kontrolle (Anhang-HS1)

TMT-B vs. Kontrolle						
	NEUTRAL (df = 215)		RISIKO (df = 77)		PROTEKTIV (df = 49)	
Kanal #	<i>t</i> -Wert	<i>p</i> -Wert	<i>t</i> -Wert	<i>p</i> -Wert	<i>t</i> -Wert	<i>p</i> -Wert
3	7.74	< 0.001*	3.94	< 0.001*	5.08	< 0.001*
4	7.20	< 0.001*	4.73	< 0.001*	3.59	0.001*
5	3.50	< 0.001*	2.76	0.007	3.38	0.001*
6	3.84	< 0.001*	3.86	< 0.001*	2.70	0.009
7	5.25	< 0.001*	5.26	< 0.001*	4.12	< 0.001*
8	5.95	< 0.001*	4.51	< 0.001*	5.77	< 0.001*
13	5.50	< 0.001*	3.34	0.001*	3.16	0.003
14	5.60	< 0.001*	5.34	< 0.001*	5.21	< 0.001*
15	4.40	< 0.001*	3.28	0.002	1.39	0.171
16	4.12	< 0.001*	3.71	< 0.001*	1.24	0.222
17	4.41	< 0.001*	3.55	0.001*	2.42	0.019
18	5.90	< 0.001*	5.50	< 0.001*	3.76	< 0.001*
19	4.80	< 0.001*	2.65	0.010	3.90	< 0.001*
24	7.12	< 0.001*	3.82	< 0.001*	3.82	< 0.001*
25	3.95	< 0.001*	2.00	0.049	2.69	0.010
26	3.34	0.001*	2.53	0.014	2.05	0.046
27	3.86	< 0.001*	3.23	0.002	4.00	< 0.001*
28	6.00	< 0.001*	4.43	< 0.001*	5.25	< 0.001*
29	5.86	< 0.001*	5.49	< 0.001*	3.86	< 0.001*
34	4.99	< 0.001*	2.66	0.009	2.74	0.009
35	3.47	0.001*	2.42	0.018	2.88	0.006
36	4.99	< 0.001*	3.55	< 0.001*	4.47	< 0.001*
37	3.64	< 0.001*	2.95	0.004	3.47	0.001*
38	6.39	< 0.001*	3.66	< 0.001*	2.68	0.010
39	6.14	< 0.001*	4.01	< 0.001*	4.78	< 0.001*
40	5.75	< 0.001*	4.20	< 0.001*	2.98	0.004
45	4.22	< 0.001*	3.24	0.002	2.66	0.010
46	6.08	< 0.001*	3.84	< 0.001*	4.19	< 0.001*
47	5.17	< 0.001*	4.24	< 0.001*	2.88	0.006
48	6.23	< 0.001*	2.55	0.013	3.02	0.004
49	6.26	< 0.001*	3.89	< 0.001*	1.87	0.068
50	5.79	< 0.001*	3.85	< 0.001*	2.01	0.051

* = signifikant mit Bonferroni ($p \leq .0015625$)

Tabelle 21: Ergebnisse der Einzelkanal *t*-Tests für den TMT-B vs. TMT-A (Anhang-HS1)

TMT-B vs. TMT-A						
Kanal #	NEUTRAL (df = 215)		RISIKO (df = 77)		PROTEKTIV (df = 49)	
	<i>t</i> -Wert	<i>p</i> -Wert	<i>t</i> -Wert	<i>p</i> -Wert	<i>t</i> -Wert	<i>p</i> -Wert
3	4.52	< 0.001*	1.75	0.085	1.10	0.279
4	1.01	0.313	3.97	< 0.001*	0.76	0.450
5	0.93	0.356	3.46	0.001*	-0.44	0.665
6	1.60	0.111	2.97	0.004	0.93	0.356
7	1.84	0.067	3.66	< 0.001*	0.06	0.949
8	3.87	< 0.001*	3.26	0.002	2.31	0.025
13	3.80	< 0.001*	1.58	0.118	2.79	0.007
14	3.05	0.003	2.71	0.008	1.58	0.121
15	1.57	0.119	1.76	0.082	2.71	0.009
16	1.76	0.080	2.79	0.007	1.39	0.172
17	2.81	0.005	2.73	0.008	0.20	0.844
18	3.98	< 0.001*	3.43	0.001*	1.59	0.119
19	2.64	0.009	1.31	0.194	2.45	0.018
24	3.46	< 0.001*	3.15	0.002	1.21	0.232
25	0.42	0.672	1.23	0.224	1.40	0.167
26	0.77	0.441	2.88	0.005	2.39	0.021
27	1.94	0.053	3.78	< 0.001*	1.96	0.056
28	3.51	< 0.001*	3.90	< 0.001*	1.15	0.256
29	4.11	< 0.001*	2.15	0.034	2.49	0.016
34	1.18	0.238	-0.04	0.969	2.81	0.007
35	1.42	0.156	3.07	0.003	1.52	0.135
36	2.77	0.006	2.99	0.004	3.34	0.002
37	1.66	0.098	2.68	0.009	1.55	0.127
38	3.79	< 0.001*	1.64	0.104	2.62	0.012
39	3.34	0.001*	1.87	0.066	2.48	0.017
40	3.56	< 0.001*	0.57	0.571	1.42	0.164
45	2.30	0.022	0.34	0.736	2.54	0.014
46	5.12	< 0.001*	3.47	0.001*	4.87	< 0.001*
47	3.29	0.001*	1.93	0.057	1.89	0.065
48	4.15	< 0.001*	0.37	0.710	2.56	0.014
49	5.18	< 0.001*	4.07	< 0.001*	1.85	0.070
50	1.75	0.082	2.17	0.033	1.29	0.204

* = signifikant mit Bonferroni ($p \leq .0015625$)

Tabelle 22: Effektstärken für die *t*-Werte der Einzelkanalvergleiche (Anhang-HS1)

Kanal #	Neutral			Risiko			Protektiv		
	<i>TMT-A</i>	<i>TMT-B</i>	<i>TMT-B</i> vs. <i>TMT-</i>	<i>TMT-A</i>	<i>TMT-B</i>	<i>TMT-B</i> vs. <i>TMT-</i>	<i>TMT-A</i>	<i>TMT-B</i>	<i>TMT-B</i> vs. <i>TMT-</i>
3	0.649	1.055	0.617	0.528	0.897	0.399	0.889	1.450	0.314
4	0.841	0.982	0.138	0.348	1.078	0.905	0.496	1.026	0.217
5	0.404	0.478	0.127	-0.011	0.630	0.789	0.680	0.965	-0.126
6	0.304	0.524	0.218	0.447	0.879	0.677	0.512	0.773	0.266
7	0.501	0.716	0.251	0.649	1.198	0.834	1.094	1.177	0.017
8	0.437	0.811	0.528	0.424	1.029	0.743	0.794	1.648	0.660
13	0.311	0.750	0.518	0.387	0.761	0.360	0.264	0.902	0.797
14	0.546	0.763	0.416	0.970	1.216	0.618	0.692	1.489	0.451
15	0.499	0.600	0.214	0.295	0.748	0.401	-0.182	0.397	0.774
16	0.542	0.562	0.240	0.344	0.845	0.636	0.093	0.353	0.397
17	0.338	0.602	0.383	0.224	0.808	0.622	0.575	0.691	0.057
18	0.374	0.805	0.543	0.712	1.252	0.782	0.660	1.074	0.454
19	0.422	0.656	0.360	0.410	0.604	0.299	0.554	1.115	0.700
24	0.615	0.971	0.472	0.368	0.871	0.718	0.602	1.090	0.346
25	0.497	0.539	0.057	0.156	0.456	0.280	0.444	0.769	0.400
26	0.273	0.455	0.105	0.070	0.576	0.656	0.060	0.586	0.683
27	0.341	0.527	0.265	-0.139	0.740	0.862	0.931	1.141	0.560
28	0.303	0.818	0.479	-0.065	1.010	0.889	0.923	1.500	0.329
29	0.508	0.798	0.561	1.040	1.251	0.490	0.627	1.103	0.711
34	0.440	0.682	0.161	0.636	0.606	0.700	0.267	0.783	0.803
35	0.188	0.474	0.194	0.093	0.552	0.681	0.460	0.824	0.434
36	0.457	0.680	0.378	0.266	0.809	0.611	0.292	1.277	0.954
37	0.224	0.497	0.226	0.166	0.673	0.374	0.854	0.991	0.443
38	0.502	0.872	0.517	0.426	0.834	0.426	0.157	0.765	0.749
39	0.469	0.838	0.456	0.428	0.914	0.130	0.606	1.365	0.709
40	0.318	0.784	0.486	0.676	0.956	0.077	0.449	0.852	0.406
45	0.361	0.576	0.314	0.706	0.739	0.080	0.069	0.761	0.726
46	0.228	0.830	0.698	0.262	0.875	0.791	0.066	1.196	1.391
47	0.376	0.705	0.449	0.666	0.966	0.440	0.112	0.823	0.540
48	0.300	0.854	0.566	0.400	0.581	0.084	0.300	0.862	0.731
49	0.345	0.854	0.707	-0.010	0.886	0.928	0.086	0.534	0.529
50	0.719	0.789	0.239	0.489	0.878	0.495	0.222	0.573	0.369

Effektstärken mittels Cohen's D berechnet

Einzelkanalanalyse zwischen den Gruppen

Tabelle 23: ANOVA für die Gruppenvergleiche der Einzelkanäle (Anhang-HS1)

ANOVA Bedingung (TMT-A vs. Kontrolle, TMT-B vs. Kontrolle) x Gruppe (Risiko, Neutral, Protektiv) für jeden der 32 Kanäle.

Kanal #	HE Bedingung df = 1, df(Fehler) = 340		IA Bed x Gruppe df = 2, df(Fehler) = 340		HE Gruppe df = 2, df(Fehler) = 340	
	F-Wert	p-Wert	F-Wert	p-Wert	F-Wert	p-Wert
3	12.4	0.001*	0.3	0.767	1.7	0.179
4	9.4	0.002*	2.7	0.071#	0.7	0.515
5	3.7	0.056	4.0	0.020*	0.7	0.519
6	4.9	0.028*	0.1	0.861	0.02	0.972
7	6.5	0.011*	2.1	0.127	1.0	0.363
8	27.4	<0.001*	0.8	0.454	2.7	0.071#
13	18.5	<0.001*	0.6	0.536	0.1	0.883
14	14.9	<0.001*	0.2	0.792	1.4	0.260
15	13.8	<0.001*	2.0	0.143	0.8	0.456
16	8.5	0.004*	0.9	0.419	0.5	0.601
17	6.0	0.015*	0.8	0.419	0.2	0.811
18	19.0	<0.001*	0.4	0.692	0.3	0.778
19	11.6	0.001*	0.4	0.673	0.1	0.870
24	14.1	<0.001*	0.3	0.738	0.4	0.689
25	3.7	0.055	1.0	0.386	0.5	0.603
26	14.3	<0.001*	3.3	0.038*	0.02	0.982
27	19.3	<0.001*	2.2	0.110#	3.6	0.011*
28	15.2	<0.001*	0.4	0.638	3.1	0.046*
29	15.8	<0.001*	0.4	0.687	0.5	0.605
34	3.4	0.066	1.2	0.305	0.02	0.980
35	9.2	0.003*	0.9	0.398	0.7	0.499
36	31.6	<0.001*	3.6	0.028*	0.6	0.547
37	9.4	0.002*	1.0	0.362	2.4	0.096#
38	24.6	<0.001*	3.6	0.030*	2.3	0.107
39	18.1	<0.001*	0.6	0.566	0.8	0.451
40	5.6	0.019*	1.1	0.349	0.3	0.768
45	6.6	0.011*	1.3	0.288	0.3	0.730
46	42.2	<0.001*	0.5	0.582	0.002	0.998
47	13.8	<0.001*	0.3	0.772	0.4	0.657
48	11.7	0.001*	2.1	0.125	0.2	0.802
49	27.7	<0.001*	0.2	0.795	0.9	0.425
50	7.0	0.008*	0.1	0.893	1.4	0.260

* = signifikantes Ergebnis ($p < .05$), # = trend ($p < .1$)

Tabelle 24: Mittelwerte der relevanten Einzelkanäle pro Gruppe (Anhang-HS1)

Mittelwerte \pm Standardabweichung für die Ergebniskanäle der ANOVA (# 4, 5, 26, 36, 38) pro Bedingungs- und Gruppe (Risiko, Neutral, Protektiv) getrennt.

Bedingung	Gruppe	#4	#5	#26	#36	#38
TMT-A vs. Kontrolle	Risiko	4.5 \pm 25.9	-0,1 \pm 26.7	1.1 \pm 31.5	4.6 \pm 34.6	5.2 \pm 24.8
	Neutral	13.3 \pm 31.7	6.7 \pm 33.1	8.3 \pm 61.0	7.9 \pm 34.8	6.9 \pm 27.4
	Protektiv	14.3 \pm 58.4	14.0 \pm 41.5	1.3 \pm 44.6	5.4 \pm 37.3	3.5 \pm 44.6
TMT-B vs. Kontrolle	Risiko	19.0 \pm 35.4	13.6 \pm 43.4	19.0 \pm 66.4	17.1 \pm 42.3	10.0 \pm 24.0
	Neutral	15.7 \pm 32.1	8.9 \pm 37.2	11.1 \pm 48.9	15.1 \pm 44.4	15.4 \pm 35.3
	Protektiv	21.1 \pm 41.5	11.3 \pm 23.8	20.1 \pm 69.4	28.9 \pm 45.8	25.1 \pm 66.3
TMT-B vs. TMT-A	Risiko	14.5 \pm 32.3	13.7 \pm 35.0	17.9 \pm 54.9	12.5 \pm 37.0	4.7 \pm 25.2
	Neutral	2.4 \pm 35.0	2.2 \pm 34.6	2.8 \pm 53.0	7.1 \pm 37.7	8.5 \pm 32.8
	Protektiv	6.7 \pm 62.5	-2.6 \pm 41.9	18.8 \pm 55.5	23.5 \pm 49.8	21.6 \pm 58.3

ROI-Analyse zwischen den Gruppen

Tabelle 25: ANOVA der ROI-Gruppenunterschiede des TMT-B (Anhang-HS1)

Mixed-design ANOVA Region (vPFC, IPFC, mPFC) x Bedingung (TMT-A, TMT-B) x Hemisphäre (links, rechts) x Gruppe (Risiko, Neutral, Protektiv) für Gruppenunterschiede zwischen den ROIs der zwei Bedingungen,

	df	F-Wert	p-Wert
HE Region	2/682	9.63	<.001*
HE Bedingung	1/341	57.40	<.001*
HE Hemisphäre	1/341	2.86	.092
HE Gruppe	2/341	0.56	.573
IA Region * Gruppe	4/682	1.25	.287
IA Hemisphäre * Gruppe	2/341	0.24	.788
IA Bedingung * Gruppe	2/341	0.61	.546
IA Region * Hemisphäre	1.9/648.7	0.39	.666
IA Region * Bedingung	2/682	2.00	.137
IA Hemisphäre * Bedingung	1/341	0.57	.450
IA Region * Bedingung * Gruppe	4/682	3.24	.012*
IA Region * Hemisphäre * Gruppe	4/682	0.78	.540
IA Bedingung * Hemisphäre * Gruppe	2 /341	1.27	.281
IA Region * Hemisphäre * Bedingung	1.9/658.2	0.54	.575
IA Region * Hemisphäre * Bedingung * Gruppe	5/682	0.89	.469

* = signifikantes Ergebnis $p < .05$

6.3 Hauptstudie Teil II: Kognitiver Status

6.3.1 Methoden

Tabelle 26: Kennwerte Neuropsychologie (Anhang)

Verzeichnis des jeweils verwendeten Kennwerts pro Test der neuropsychologischen Testbatterie

Test	Verwendeter Kennwert
Testbatterie Gedächtnis	
<i>VLMT unmittelbarer Abruf</i>	Summe von Durchgang 1-5 des unmittelbaren Abrufs (t-Wert)
<i>VLMT verzögerter Abruf</i>	Summe des verzögerter Abrufs (Durchgang 7) (t-Wert)
<i>VLMT Wiedererkennung</i>	Summe der Wiedererkennungsliste abzüglich der Fehler (t-Wert)
<i>WMS-R Zahlenspanne vorwärts</i>	Gesamtscore (jede korrekt reproduzierte Zahlenreihe ergibt einen Punkt, Max. =12) (Perzentiläquivalente)
<i>WMS-R Blockspanne vorwärts</i>	Gesamtscore (jede korrekt reproduzierte Abfolge ergibt einen Punkt, Max. =14) (Perzentiläquivalente)
<i>CFT Gedächtnis</i>	Summe der Punkte für beide Gedächtniszeichnungen (t-Wert)
Testbatterie Aufmerksamkeit	
<i>TAP tonische Aufmerksamkeit</i>	Median der Reaktionszeit in ms (t-Wert)
<i>TAP phasische Aufmerksamkeit</i>	Charakteristischer Kennwert = (Median RZ mit Warnton - Median RZ ohne Warnton) / Median aller RZ (t-Wert)
<i>TAP geteilte Aufmerksamkeit</i>	Summe der Auslassungsfehler (t-Wert)
Exekutiv Funktionen	
<i>CFT visuokonstruktiv</i>	Summe der Punkte beim Abzeichnen (t-Wert)
<i>TAP GoNoGo</i>	Summe der Fehler (t-Wert)
<i>TAP Inkom. kompatible Items</i>	Summe der Fehler (t-Wert)
<i>TAP Inkom. inkompatible Items</i>	Summe der Fehler (t-Wert)
Sprache	
<i>RWT formallex. Flüssigkeit</i>	Summe der korrekten Wörter über 2 Minuten (Prozentrang)
<i>RWT formallex. Kategorienwechsel</i>	Summe der korrekten Wörter über 2 Minuten (Prozentrang)

6.3.2 Ergebnisse

Verhaltensdaten

Tabelle 26: Mittelwerte der Verhaltensdaten (Anhang-HS2)

Mittelwerte \pm Standardabweichung der Verhaltensdaten pro Gruppe und Bedingung.

	Korrekt verbundene Kreise			Fehleranzahl		Verhältnis
	<i>TMT-A</i>	<i>TMT-B</i>	<i>Kreise</i>	<i>TMT-A</i>	<i>TMT-B</i>	<i>B/A</i>
<i>Gesund</i>	18.7 \pm 4.0	8.0 \pm 3.0	57.8 \pm 16.3	0.4 \pm 0.8	2.9 \pm 4.0	0.4 \pm 0.1
<i>MCI</i>	18.0 \pm 4.5	7.5 \pm 2.9	53.5 \pm 15.8	0.4 \pm 0.8	2.8 \pm 3.0	0.4 \pm 0.1

Einzelkanalanalyse innerhalb der Gruppen

Tabelle 27: Ergebnisse der Einzelkanal *t*-Tests der gesunden Gruppe (Anhang-HS2)

Gesunde Gruppe (<i>df</i> =56)						
Kanal #	TMT-A vs. Kontrolle		TMT-B vs. Kontrolle		TMT-A vs. TMT-B	
	<i>t</i> -Wert	<i>p</i> -Wert	<i>t</i> -Wert	<i>p</i> -Wert	<i>t</i> -Wert	<i>p</i> -Wert
3	1.4	0.173	3.5	0.001*	-3.3	0.002*
4	2.8	0.008	3.6	0.001*	-1.4	0.161
5	0.8	0.431	0.8	0.449	0.1	0.954
6	1.9	0.062	2.8	0.008	-0.2	0.816
7	3.7	<.001*	3.5	0.001*	-0.3	0.782
8	2.5	0.016	4.9	<.001*	-3.0	0.004
13	1.4	0.167	2.0	0.046	-0.5	0.650
14	2.1	0.045	3.3	0.002	-2.3	0.023
15	1.1	0.294	2.1	0.040	-1.4	0.169
16	2.2	0.034	1.3	0.198	0.8	0.451
17	2.1	0.045	3.1	0.003	-1.4	0.177
18	1.5	0.143	2.0	0.045	-0.9	0.363
19	2.2	0.030	4.2	<.001*	-2.9	0.005
24	2.2	0.034	2.9	0.005	-1.5	0.143
25	<0.1	0.998	1.6	0.121	-2.1	0.043
26	-0.6	0.563	1.3	0.203	-3.0	0.004
27	-0.2	0.835	1.4	0.153	-1.2	0.221
28	1.0	0.333	2.5	0.014	-1.6	0.125
29	1.6	0.119	4.0	<.001*	-3.1	0.003
34	2.0	0.049	3.7	0.001*	-0.2	0.868
35	-1.1	0.277	1.6	0.126	-3.2	0.002
36	1.3	0.195	4.3	<.001*	-2.6	0.012
37	-0.4	0.680	0.3	0.793	-1.1	0.266
38	1.2	0.224	2.8	0.008	-2.2	0.032
39	0.9	0.36	3.8	<.001*	-2.8	0.007
40	1.2	0.249	3.0	0.004	-1.6	0.118
45	1.6	0.108	3.3	0.002	-0.8	0.430
46	1.2	0.225	4.6	<.001*	-3.9	<.001*
47	0.3	0.779	4.5	<.001*	-2.028	0.047
48	0.7	0.515	2.9	0.005	-2.5	0.016
49	0.2	0.866	4.0	<.001*	-4.0	<.001*
50	1.8	0.084	3.7	0.001*	-1.3	0.197

* = signifikant mit Bonferroni ($p \leq .0015625$)

Tabelle 28: Ergebnisse der Einzelkanal *t*-Tests der MCI-Gruppe (Anhang-HS2)

MCI Gruppe (<i>df</i> =56)						
Kanal #	TMT-A vs. Kontrolle		TMT-B vs. Kontrolle		TMT-A vs. TMT-B	
	<i>t</i> -Wert	<i>p</i> -Wert	<i>t</i> -Wert	<i>p</i> -Wert	<i>t</i> -Wert	<i>p</i> -Wert
3	2.5	0.017	2.8	0.007	0.1	0.922
4	4.2	<.001*	3.6	0.001	-1.0	0.346
5	0.9	0.394	1.6	0.109	-0.6	0.530
6	2.1	0.042	2.5	0.016	-0.9	0.359
7	0.7	0.516	2.1	0.043	-2.1	0.038
8	3.1	0.003	4.4	<.001*	-1.0	0.306
13	0.8	0.407	1.8	0.074	-0.7	0.506
14	3.5	0.001	4.0	<.001*	-1.9	0.063
15	2.4	0.017	2.7	0.010	0.0	0.968
16	2.4	0.019	2.7	0.009	0.7	0.507
17	1.1	0.276	3.0	0.004	-2.3	0.026
18	2.4	0.021	3.4	0.001	-0.8	0.454
19	1.5	0.127	3.1	0.003	-1.5	0.139
24	1.4	0.154	1.8	0.077	-0.4	0.660
25	2.5	0.015	2.2	0.034	-1.5	0.128
26	2.9	0.005	3.0	0.004	-0.2	0.823
27	2.6	0.012	3.8	<.001*	0.6	0.569
28	2.8	0.007	3.0	0.004	-0.4	0.669
29	3.7	0.001	4.0	<.001*	-1.8	0.076
34	2.5	0.016	2.8	0.006	-1.1	0.268
35	1.8	0.081	1.8	0.085	0.0	0.993
36	1.3	0.202	2.7	0.01	-2.0	0.049
37	2.9	0.005	3.3	0.002	-0.5	0.637
38	2.1	0.041	1.8	0.083	-0.1	0.941
39	4.1	<.001*	4.3	<.001*	-1.2	0.239
40	0.8	0.435	1.9	0.063	-1.5	0.145
45	1.5	0.143	2.0	0.046	-0.8	0.450
46	1.3	0.212	1.5	0.151	-0.1	0.906
47	1.4	0.179	1.2	0.222	0.0	0.969
48	2.0	0.046	3.0	0.004	-1.0	0.342
49	1.2	0.240	2.6	0.012	-1.8	0.085
50	1.8	0.070	3.3	0.001	-2.1	0.044

* = signifikant mit Bonferroni ($p \leq .0015625$)

Einzelkanalanalyse zwischen den Gruppen

Tabelle 29: ANOVA für den Gruppenvergleich der Einzelkanäle (Anhang-HS2)

ANOVA Bedingung (TMT-A vs. Kontrolle, TMT-B vs. Kontrolle) x Gruppe (Gesund, MCI) für jeden der 32 Kanäle.

Kanal #	HE Bedingung df = 1, df(Fehler) = 112		IA Bed x Gruppe df = 1, df(Fehler) = 112		HE Gruppe df = 1, df(Fehler) = 112	
	F-Wert	p-Wert	F-Wert	p-Wert	F-Wert	p-Wert
3	2.5	0.118	3.1	0.083	0.1	0.714
4	2.6	0.107	0.0	0.892	0.2	0.647
5	0.1	0.736	0.2	0.668	0.0	0.965
6	0.6	0.422	0.2	0.641	0.0	0.949
7	2.1	0.152	1.0	0.327	2.1	0.146
8	9.8	0.002*	5.0	0.027*	1.4	0.244
13	0.6	0.435	0.0	0.927	0.2	0.654
14	9.0	0.003*	0.3	0.572	0.0	0.885
15	1.6	0.215	1.5	0.230	0.0	0.881
16	1.0	0.317	0.0	0.997	1.2	0.277
17	5.9	0.016*	0.0	0.842	0.3	0.556
18	1.4	0.241	0.0	0.930	0.4	0.509
19	10.1	0.002*	1.4	0.243	0.5	0.497
24	2.3	0.132	1.2	0.278	1.3	0.255
25	6.2	0.014*	0.0	0.978	0.8	0.388
26	4.5	0.036*	3.2	0.077	2.1	0.147
27	0.8	0.375	1.9	0.175	2.3	0.130
28	1.5	0.227	0.2	0.622	1.3	0.265
29	12.7	0.001*	3.5	0.064	0.8	0.369
34	0.4	0.548	0.1	0.766	0.2	0.658
35	5.8	0.018*	5.9	0.017*	0.8	0.372
36	10.7	0.001*	0.3	0.579	0.4	0.523
37	1.2	0.269	0.2	0.681	4.6	0.034*
38	3.7	0.058	3.4	0.068	0.5	0.501
39	7.8	0.006*	1.1	0.290	1.9	0.173
40	4.5	0.037*	0.4	0.521	0.7	0.402
45	1.1	0.289	0.1	0.753	1.0	0.312
46	9.2	0.003*	8.3	0.005*	1.8	0.185
47	3.2	0.077	3.1	0.083	1.0	0.332
48	6.8	0.010*	2.5	0.115	0.0	0.830
49	18.2	<0.001*	5.1	0.027*	0.3	0.563
50	5.2	0.024*	0.0	0.840	0.1	0.769

* = signifikantes Ergebnis ($p < .05$)

ROI-Analyse zwischen den Gruppen

Tabelle 30: ANOVA für den ROI-Gruppenvergleich (Anhang-HS2)

Mixed-design ANOVA Region (vPFC, IPFC, mPFC) x Bedingung (TMT-A, TMT-B) x Hemisphäre (links, rechts) x Gruppe (Gesund, MCI) für Gruppenunterschiede zwischen den ROIs der zwei Bedingungen.

	df	F-Wert	p-Wert
HE Region	2/224	2.2	.109
HE Bedingung	1/112	16.5	<.001*
HE Hemisphäre	1/112	4.2	.043*
HE Gruppe	1/112	0.1	.796
IA Region * Gruppe	2/112	1.8	.164
IA Hemisphäre * Gruppe	1/112	0.1	.815
IA Bedingung * Gruppe	1/112	2.8	.096
IA Region * Hemisphäre	1.8/206.7	2.2	.112
IA Region * Bedingung	2/224	0.8	.436
IA Hemisphäre * Bedingung	1/112	1.7	.199
IA Region * Bedingung * Gruppe	2/224	1.2	.305
IA Region * Hemisphäre * Gruppe	2/224	.736	.480
IA Bedingung * Hemisphäre * Gruppe	1/112	.069	.794
IA Region * Hemisphäre * Bedingung	2/224	2.3	.099
IA Region * Hemisphäre * Bedingung * Gruppe	2/224	.805	.448

* = signifikantes Ergebnis $p < .05$

6.4 Genehmigung

ELSEVIER LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Jun 26, 2017

This Agreement between Mrs. Laura Pomper ("You") and Elsevier ("Elsevier") consists of your license details and the terms and conditions provided by Elsevier and Copyright Clearance Center.

License Number	4136370636031
License date	Jun 26, 2017
Licensed Content Publisher	Elsevier
Licensed Content Publication	Neuropsychologia
Licensed Content Title	Neural correlates of a standardized version of the trail making test in young and elderly adults: A functional near-infrared spectroscopy study
Licensed Content Author	Laura D. Müller, Anne Guhn, Julia B.M. Zeller, Stefanie C. Biehl, Thomas Dresler, Tim Hahn, Andreas J. Fallgatter, Thomas Polak, Jürgen Deckert, Martin J. Herrmann
Licensed Content Date	Apr 1, 2014
Licensed Content Volume	56
Licensed Content Issue	n/a
Licensed Content Pages	9
Start Page	271
End Page	279
Type of Use	reuse in a thesis/dissertation
Portion	full article
Format	both print and electronic
Are you the author of this Elsevier article?	Yes
Will you be translating?	Yes
Number of languages	1
Languages	German
Order reference number	
Title of your thesis/dissertation	Differences in Frontal lobe Activation in Risk Patients for Alzheimer Disease using the Trailmaking Test
Expected completion date	Oct 2017
Estimated size (number of pages)	180
Elsevier VAT number	GB 494 6272 12
Requestor Location	Mrs. Laura Pomper

Frankfurt,
Germany

Attn: Mrs. Laura Pomper

Publisher Tax ID	GB 494 6272 12
Total	0.00 EUR

7 Literaturverzeichnis

- Allen, M. D., Owens, T. E., Fong, A. K., & Richards, D. R. (2011). A functional neuroimaging analysis of the Trail Making Test-B: implications for clinical application. *Behavioral Neurology, 24*(2), 159-171.
- Alzheimer, A. (1907). Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und Psychisch-gerichtliche Medizin., 64*(Jan), 146-148.
- Amieva, H., Letenneur, L., Dartigues, J. F., Rouch-Leroyer, I., Sourgen, C., D'Alchee-Biree, F., . . . Fabrigoule, C. (2004). Annual rate and predictors of conversion to dementia in subjects presenting mild cognitive impairment criteria defined according to a population-based study. *Dementia Geriatric Cognitive Disorders, 18*(1), 87-93.
- Andriollo-Sanchez, M., Hininger-Favier, I., Meunier, N., Venneria, E., O'Connor, J. M., Maiani, G., . . . Roussel, A. M. (2005). Age-related oxidative stress and antioxidant parameters in middle-aged and older European subjects: the ZENITH study. *European Journal of Clinical Nutrition, 59*(S2), S58-S62.
- Arai, H., Takano, M., Miyakawa, K., Ota, T., Takahashi, T., Asaka, H., & Kawaguchi, T. (2006). A quantitative near-infrared spectroscopy study: A decrease in cerebral hemoglobin oxygenation in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Brain and Cognition, 61*(2), 189-194.
- Arbabshirani, M. R., Plis, S., Sui, J., & Calhoun, V. D. (2017). Single subject prediction of brain disorders in neuroimaging: Promises and pitfalls. *Neuroimage, 145*(Pt B), 137-165.
- Arbuthnott, K., & Frank, J. (2000). Trail making test, part B as a measure of executive control: validation using a set-switching paradigm. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 22*(4), 518-528.
- Armitage, S. G. (1946). *Psychological Monographs: An Analysis of Certain Psychological Tests Used for the Evaluation of Brain Injury*. Washington D.C.: The American Psychological Association, Inc.
- Aschenbrenner, A., Tucha, O., & K., L. (2000). *RWT Regensburger Wortflüssigkeits-Test. Handanweisung*. Göttingen: Hogrefe Verlag.
- Ashendorf, L., Jefferson, A. L., O'Connor, M. K., Chaisson, C., Green, R. C., & Stern, R. A. (2008). Trail Making Test errors in normal aging, mild cognitive impairment, and dementia. *Archives of Clinical Neuropsychology, 23*(2), 129-137.
- Ba, M., Kong, M., Li, X., Ng, K. P., Rosa-Neto, P., & Gauthier, S. (2016). Is ApoE ϵ 4 a good biomarker for amyloid pathology in late onset Alzheimer's disease? *Translational Neurodegeneration, 5*, 20.
- Bacher, J. (2002). Statistisches Matching: Anwendungsmöglichkeiten, Verfahren und ihre praktische Umsetzung in SPSS.
- Barro, R. J., & Lee, J.-W. (2010). A New Data Set of Educational Attainment in the World, 1950–2010. *National Bureau of Economic Research Working Paper Series, No. 15902*.
- Bartus, R., Dean, R., Beer, B., & Lippa, A. (1982). The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science, 217*(4558), 408-414.
- Bastug, G., Ozel-Kizil, E. T., Sakarya, A., Altintas, O., Kirici, S., & Altunoz, U. (2013). Oral Trail Making Task as a Discriminative Tool for Different Levels of Cognitive Impairment and Normal Aging. *Archives of Clinical Neuropsychology, 28*(5), 411-417.
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry, 4*, 561-571.
- Beishon, L., Haunton, V. J., Panerai, R. B., & Robinson, T. G. (2017). Cerebral Hemodynamics in Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review. *Journal of Alzheimers Disease, 59*(1), 369-385.
- Benjamini, Y., & Hochberg, Y. (1995). Controlling the False Discovery Rate: a Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B, 57*(1), 289-300.
- Bennys, K., Rondouin, G., Benattar, E., Gabelle, A., & Touchon, J. (2011). Can Event-Related Potential Predict the Progression of Mild Cognitive Impairment? *Journal of Clinical Neurophysiology*.
- Birks, J. S. (2006). Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(1).

- Boles Ponto, L. L., Magnotta, V. A., Moser, D. J., Duff, K. M., & Schultz, S. K. (2006). Global Cerebral Blood Flow in Relation to Cognitive Performance and Reserve in Subjects with Mild Memory Deficits. *Molecular Imaging and Biology*, 8(6), 363-372.
- Bookheimer, S. Y., Strojwas, M. H., Cohen, M. S., Saunders, A. M., Pericak-Vance, M. A., Mazziotta, J. C., & Small, G. W. (2000). Patterns of brain activation in people at risk for Alzheimer's disease. *The New England Journal of Medicine*, 343(7), 450-456.
- Braak, E., Griffing, K., Arai, K., Bohl, J., Bratzke, H., & Braak, H. (1999). Neuropathology of Alzheimer's disease: what is new since A. Alzheimer? *European Archives of Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 249 Suppl 3, 14-22.
- Braak, H., & Braak, E. (1991). Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathologica*, 82(4), 239-259.
- Braak, H., & Braak, E. (1997). Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories. *Neurobiology of Aging*, 18(4), 351-357.
- Braak, H., & Braak, E. (1998). Evolution of neuronal changes in the course of Alzheimer's disease. *Journal of Neural Transmission. Supplementa*, 53, 127-140.
- Bracco, L., Bessi, V., Piccini, C., Mosconi, L., Pupi, A., & Sorbi, S. (2007). Metabolic correlates of executive dysfunction. Different patterns in mild and very mild Alzheimer's disease. *Journal of Neurology*, 254(8), 1052-1065.
- Brouwers, N., Slegers, K., & Van Broeckhoven, C. (2008). Molecular genetics of Alzheimer's disease: An update. *Annals of Medicine*, 40(8), 562-583.
- Bu, G. (2009). Apolipoprotein E and its receptors in Alzheimer's disease: pathways, pathogenesis and therapy. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(5), 333-344.
- Bunce, D., Bielak, A. A. M., Anstey, K. J., Cherbuin, N., Batterham, P. J., & Easteal, S. (2014). APOE Genotype and Cognitive Change in Young, Middle-Aged, and Older Adults Living in the Community. *The Journals of Gerontology: Series A*, 69(4), 379-386.
- Bunce, S. C., Izzetoglu, M., Izzetoglu, K., Onaral, B., & Pourrezaei, K. (2006). Functional near-infrared spectroscopy. *IEEE engineering in medicine and biology magazine : the quarterly magazine of the Engineering in Medicine & Biology Society*, 25(4), 54-62.
- Cabeza, R. (2001). Cognitive neuroscience of aging: contributions of functional neuroimaging. *Scandinavian Journal of Psychology*, 42(3), 277-286.
- Cabeza, R. (2002). Hemispheric asymmetry reduction in older adults: the HAROLD model. *Psychology and Aging*, 17(1), 85-100.
- Cabeza, R., Anderson, N. D., Locantore, J. K., & McIntosh, A. R. (2002). Aging gracefully: compensatory brain activity in high-performing older adults. *Neuroimage*, 17(3), 1394-1402.
- Cabeza, R., Daselaar, S. M., Dolcos, F., Prince, S. E., Budde, M., & Nyberg, L. (2004). Task-independent and task-specific age effects on brain activity during working memory, visual attention and episodic retrieval. *Cerebral Cortex*, 14(4), 364-375.
- Cabeza, R., & Dennis, N. A. (2012). Frontal lobes and aging: Deterioration and compensation. In D. T. Stuss & R. T. Knight (Eds.), *Principles of Frontal Lobe Function* (2nd Edition ed.). New York: Oxford University Press.
- Caselli, R. J., Chen, K., Lee, W., Alexander, G. E., & Reiman, E. M. (2008). Correlating cerebral hypometabolism with future memory decline in subsequent converters to amnesic pre-mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, 65(9), 1231-1236.
- Castellano, J. M., Kim, J., Stewart, F. R., Jiang, H., DeMattos, R. B., Patterson, B. W., . . . Holtzman, D. M. (2011). Human apoE isoforms differentially regulate brain amyloid-beta peptide clearance. *Science translational medicine*, 3(89), 89ra57.
- Chen, P., Ratcliff, G., Belle, S. H., Cauley, J. A., DeKosky, S. T., & Ganguli, M. (2001). Patterns of cognitive decline in presymptomatic Alzheimer disease: a prospective community study. *Archives of General Psychiatry*, 58(9), 853-858.
- Chen, T. F., Chen, Y. F., Cheng, T. W., Hua, M. S., Liu, H. M., & Chiu, M. J. (2009). Executive dysfunction and periventricular diffusion tensor changes in amnesic mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Human Brain Mapping*, 30(11), 3826-3836.

- Chou, P. H., Koike, S., Nishimura, Y., Kawasaki, S., Satomura, Y., Kinoshita, A., . . . Kasai, K. (2014). Distinct effects of duration of untreated psychosis on brain cortical activities in different treatment phases of schizophrenia: a multi-channel near-infrared spectroscopy study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, *49*, 63-69.
- Cirrito, J. R., Yamada, K. A., Finn, M. B., Sloviter, R. S., Bales, K. R., May, P. C., . . . Holtzman, D. M. (2005). Synaptic activity regulates interstitial fluid amyloid-beta levels in vivo. *Neuron*, *48*(6), 913-922.
- Citron, M. (2004). Strategies for disease modification in Alzheimer's disease. *Nature reviews. Neuroscience*, *5*(9), 677-685.
- Clarfield, A. M. (2003). The decreasing prevalence of reversible dementias: an updated meta-analysis. *Archives of internal medicine*, *163*(18), 2219-2229.
- Clément, F., Gauthier, S., & Belleville, S. (2013). Executive functions in mild cognitive impairment: Emergence and breakdown of neural plasticity. *Cortex*, *49*(5), 1268-1279.
- Cohen, A. D., Price, J. C., Weissfeld, L. A., James, J., Rosario, B. L., Bi, W., . . . Klunk, W. E. (2009). Basal Cerebral Metabolism May Modulate the Cognitive Effects of A β in Mild Cognitive Impairment: An Example of Brain Reserve. *The Journal of Neuroscience*, *29*(47), 14770.
- Cohen, J. (1988). *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences* (2nd ed. ed.). Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Assoc Inc.
- Cole, M. W., Repovš, G., & Anticevic, A. (2014). The Frontoparietal Control System. *The Neuroscientist*, *20*(6), 652-664.
- Corder, E., Saunders, A., Strittmatter, W., Schmechel, D., Gaskell, P., Small, G., . . . Pericak-Vance, M. (1993). Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*, *261*(5123), 921-923.
- Corrigan, J. D., & Hinkeldey, N. S. (1987). Relationships between parts A and B of the Trail Making Test. *Journal of Clinical Psychology*, *43*(4), 402-409.
- Craik, F. M., & Byrd, M. (1982). Aging and Cognitive Deficits. In F. I. M. Craik & S. Trehub (Eds.), *Aging and Cognitive Processes* (Vol. 8, pp. 191-211): Springer US.
- Crowe, S. F. (1998). The differential contribution of mental tracking, cognitive flexibility, visual search, and motor speed to performance on parts A and B of the Trail Making Test. *Journal of Clinical Psychology*, *54*(5), 585-591.
- Cui, X., Bray, S., & Reiss, A. L. (2010). Functional near infrared spectroscopy (fNIRS) signal improvement based on negative correlation between oxygenated and deoxygenated hemoglobin dynamics. *Neuroimage*, *49*(4), 3039-3046.
- Cummings, J., Morstorf, T., & Lee, G. (2016). Alzheimer's drug-development pipeline: 2016. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, *2*(4), 222-232.
- Cupples, L. A., Farrer, L. A., Sadovnick, A. D., Relkin, N., Whitehouse, P., & Green, R. C. (2004). Estimating risk curves for first-degree relatives of patients with Alzheimer's disease: the REVEAL study. *Genetics in Medicine*, *6*(4), 192-196.
- Custo, A., Boas, D. A., Tsuzuki, D., Dan, I., Mesquita, R., Fischl, B., . . . Wells, W., 3rd. (2010). Anatomical atlas-guided diffuse optical tomography of brain activation. *Neuroimage*, *49*(1), 561-567.
- Cutini, S., Scatturin, P., & Zorzi, M. (2011). A new method based on ICBM152 head surface for probe placement in multichannel fNIRS. *Neuroimage*, *54*(2), 919-927.
- de la Torre, J. C. (2004). Is Alzheimer's disease a neurodegenerative or a vascular disorder? Data, dogma, and dialectics. *The Lancet Neurology*, *3*(3), 184-190.
- Dean, D. C., Jerskey, B. A., Chen, K., Protas, H., Thiyyagura, P., Roontiva, A., . . . Reiman, E. M. (2014). Brain Differences in Infants at Differential Genetic Risk for Late-Onset Alzheimer Disease A Cross-sectional Imaging Study. *JAMA Neurol*, *71*(1), 11-22.
- DeKosky, S. T., & Marek, K. (2003). Looking backward to move forward: early detection of neurodegenerative disorders. *Science*, *302*(5646), 830-834.
- Deuschl, G., & Maier, W. (2016). S3-Leitlinie Demenzen. In D. G. f. Neurologie (Ed.), *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*.

- Dikmen, S. S., Heaton, R. K., Grant, I., & Temkin, N. R. (1999). Test-retest reliability and practice effects of expanded Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery. *J Int Neuropsychol Soc*, 5(4), 346-356.
- Dilling, H., & Freyberger, H. J. (2016). *Taschenführer zur ICD-10-Klassifikation psychischer Störungen*. Bern: Hogrefe Verlag.
- Dolcos, F., Rice, H. J., & Cabeza, R. (2002). Hemispheric asymmetry and aging: right hemisphere decline or asymmetry reduction. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 26(7), 819-825.
- Donix, M., Ercoli, L. M., Siddarth, P., Brown, J. A., Martin-Harris, L., Burggren, A. C., . . . Bookheimer, S. Y. (2012). Influence of Alzheimer Disease Family History and Genetic Risk on Cognitive Performance in Healthy Middle-Aged and Older People. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 20(7).
- Dove, A., Pollmann, S., Schubert, T., Wiggins, C. J., & von Cramon, D. Y. (2000). Prefrontal cortex activation in task switching: an event-related fMRI study. *Cognitive Brain Research*, 9(1), 103-109.
- Drane, D. L., Yuspeh, R. L., Huthwaite, J. S., & Klingler, L. K. (2002). Demographic characteristics and normative observations for derived-trail making test indices. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*, 15(1), 39-43.
- Dresler, T., Schecklmann, M., Ernst, L. H., Pohla, C., Warrings, B., Fischer, M., . . . Fallgatter, A. J. (2012). Recovery of cortical functioning in abstinent alcohol-dependent patients: prefrontal brain oxygenation during verbal fluency at different phases during withdrawal. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 13(2), 135-145.
- Drzezga, A., Lautenschlager, N., Siebner, H., Riemenschneider, M., Willoch, F., Minoshima, S., . . . Kurz, A. (2003). Cerebral metabolic changes accompanying conversion of mild cognitive impairment into Alzheimer's disease: a PET follow-up study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 30(8), 1104-1113.
- Ehlis, A. C., Ringel, T. M., Plichta, M. M., Richter, M. M., Herrmann, M. J., & Fallgatter, A. J. (2009). Cortical correlates of auditory sensory gating: A simultaneous near-infrared spectroscopy event-related potential study. *Neuroscience*, 159(3), 1032-1043.
- Ehlis, A. C., Schneider, S., Dresler, T., & Fallgatter, A. J. (2014). Application of functional near-infrared spectroscopy in psychiatry. *Neuroimage*, 85, 478-488.
- Einecke, H. (2015). Erste Alzheimer-Patientin - Die Akte Auguste Deter Retrieved 01.09., 2017, from <http://www.sueddeutsche.de/wirtschaft/erste-alzheimer-patientin-die-akte-auguste-deter-1.2573958>
- El Kadmiri, N., Said, N., Slassi, I., El Moutawakil, B., & Nadifi, S. (2017). Biomarkers for Alzheimer disease: Classical and novel candidates' review. *Neuroscience*.
- Elgh, E., Larsson, A., Eriksson, S., & Nyberg, L. (2003). Altered prefrontal brain activity in persons at risk for Alzheimer's disease: an fMRI study. *International Psychogeriatrics*, 15(2), 121-133.
- Elias, M. F., Beiser, A., Wolf, P. A., Au, R., White, R. F., & D'Agostino, R. B. (2000). The preclinical phase of alzheimer disease: A 22-year prospective study of the Framingham Cohort. *Archives of Neurology*, 57(6), 808-813.
- Eliassen, C. F., Reinvang, I., Selnes, P., Fladby, T., & Hessen, E. (2017). Convergent Results from Neuropsychology and from Neuroimaging in Patients with Mild Cognitive Impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 43(3-4), 144-154.
- Eschweiler, G. W., Leyhe, T., Kloppel, S., & Hull, M. (2010). New developments in the diagnosis of dementia. *Deutsches Arzteblatt international*, 107(39), 677-683.
- Espeseth, T., Westlye, L. T., Fjell, A. M., Walhovd, K. B., Rootwelt, H., & Reinvang, I. (2006). Accelerated age-related cortical thinning in healthy carriers of apolipoprotein E *Neurobiology of Aging*, 29(3), 329-340.
- Ewers, M., Walsh, C., Trojanowski, J. Q., Shaw, L. M., Petersen, R. C., Jack, C. R., Jr., . . . Hampel, H. (2010). Prediction of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease dementia based upon biomarkers and neuropsychological test performance. *Neurobiology of Aging*.

- Fallgatter, A. J., Neuhauser, B., Herrmann, M. J., Ehlis, A. C., Wager, A., Scheuerpflug, P., . . . Riederer, P. (2003). Far field potentials from the brain stem after transcutaneous vagus nerve stimulation. *Journal of Neural Transmission*, *110*(12), 1437-1443.
- Fallgatter, A. J., Roesler, M., Sitzmann, L., Heidrich, A., Mueller, T. J., & Strik, W. K. (1997). Loss of functional hemispheric asymmetry in Alzheimer's dementia assessed with near-infrared spectroscopy. *Brain Research. Cognitive Brain Research*, *6*(1), 67-72.
- Feldman, H. H., & Jacova, C. (2005). Mild cognitive impairment. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, *13*(8), 645-655.
- Ferri, C. P., Prince, M., Brayne, C., Brodaty, H., Fratiglioni, L., Ganguli, M., . . . Scazufca, M. (2005). Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*, *366*(9503), 2112-2117.
- Fessel, J. (2017). Amyloid is essential but insufficient for Alzheimer causation: addition of subcellular cofactors is required for dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*.
- Field, A. P. (2009). *Discovering statistics using SPSS*. London, England SAGE.
- Filbey, F. M., Chen, G., Sunderland, T., & Cohen, R. M. (2010). Failing compensatory mechanisms during working memory in older apolipoprotein E-epsilon4 healthy adults. *Brain Imaging and Behavior*, *4*(2), 177-188.
- Filippini, N., Ebmeier, K. P., MacIntosh, B. J., Trachtenberg, A. J., Frisoni, G. B., Wilcock, G. K., . . . Mackay, C. E. (2011). Differential effects of the APOE genotype on brain function across the lifespan. *Neuroimage*, *54*(1), 602-610.
- Fischer, P., Jungwirth, S., Zehetmayer, S., Weissgram, S., Hoenigschnabl, S., Gelpi, E., . . . Tragl, K. H. (2007). Conversion from subtypes of mild cognitive impairment to Alzheimer dementia. *Neurology*, *68*(4), 288-291.
- Fleisher, A. S., Podraza, K. M., Bangen, K. J., Taylor, C., Sherzai, A., Sidhar, K., . . . Buxton, R. B. (2009). Cerebral perfusion and oxygenation differences in Alzheimer's disease risk. *Neurobiology of Aging*, *30*(11), 1737-1748.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, *12*(3), 189-198.
- Folstein, M. F., Robins, L. N., & Helzer, J. E. (1983). The Mini-Mental State Examination. *Archives of General Psychiatry*, *40*(7), 812.
- Förstl, H., Kurz, A., & Hartmann, T. (2011). Alzheimer-Demenz. In H. Förstl (Ed.), *Demenzen in Theorie und Praxis* (pp. 47-72). Berlin: Springer Verlag.
- Fossgreen, A. (2010). "Wie heißt Ihr Mann?" - "Ich glaube Auguste.". Retrieved 23.10., 2017, from <http://www.sueddeutsche.de/wissen/alzheimer-wie-heisst-ihr-mann-ich-glaube-auguste-1.913190>
- Francis, P. T., Palmer, A. M., Snape, M., & Wilcock, G. K. (1999). The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *66*(2), 137-147.
- Frank, G., Hennig-Fast, K., Klunemann, H. H., Schmitz, G., & Greenlee, M. W. (2010). Differential Impact of ApoE epsilon4 on Cortical Activation During Famous Face Recognition in Cognitively Intact Individuals and Patients With Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*.
- Frankfort, S. V., Tulner, L. R., van Campen, J. P., Verbeek, M. M., Jansen, R. W., & Beijnen, J. H. (2008). Amyloid beta protein and tau in cerebrospinal fluid and plasma as biomarkers for dementia: a review of recent literature. *Curr Clin Pharmacol*, *3*(2), 123-131.
- Fujiki, R., Morita, K., Sato, M., Kamada, Y., Kato, Y., Inoue, M., . . . Uchimura, N. (2013). Reduced prefrontal cortex activation using the Trail Making Test in schizophrenia. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *9*, 675-685.
- Gao, Y., Huang, C., Zhao, K., Ma, L., Qiu, X., Zhang, L., . . . Xiao, Q. (2013). Retracted: Depression as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *28*(5), 441-449.
- Gaudino, E. A., Geisler, M. W., & Squires, N. K. (1995). Construct validity in the Trail Making Test: what makes Part B harder? *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *17*(4), 529-535.

- Gifford, D. R., Holloway, R. G., & Vickrey, B. G. (2000). Systematic review of clinical prediction rules for neuroimaging in the evaluation of dementia. *Archives of internal medicine*, *160*(18), 2855-2862.
- Giri, M., Shah, A., Upreti, B., & Rai, J. C. (2017). Unraveling the genes implicated in Alzheimer's disease. *Biomed Rep*, *7*(2), 105-114.
- Golde, T. E. (2006). Disease modifying therapy for AD? *Journal of Neurochemistry*, *99*(3), 689-707.
- Gomar, J. J., Bobes-Bascaran, M. T., Conejero-Goldberg, C., Davies, P., & Goldberg, T. E. (2011). Utility of combinations of biomarkers, cognitive markers, and risk factors to predict conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer disease in patients in the Alzheimer's disease neuroimaging initiative. *Archives of General Psychiatry*, *68*(9), 961-969.
- Gordon, G. R. J., Mulligan, S. J., & MacVicar, B. A. (2007). Astrocyte control of the cerebrovasculature. *Glia*, *55*(12), 1214-1221.
- Grady, C. L. (2008). Cognitive neuroscience of aging. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1124*, 127-144.
- Grady, C. L., Haxby, J. V., Horwitz, B., Gillette, J., Salerno, J. A., Gonzalez-Aviles, A., . . . Rapoport, S. I. (1993). Activation of cerebral blood flow during a visuoperceptual task in patients with Alzheimer-type dementia. *Neurobiology of Aging*, *14*(1), 35-44.
- Grady, C. L., Protzner, A. B., Kovacevic, N., Strother, S. C., Afshin-Pour, B., Wojtowicz, M., . . . McIntosh, A. R. (2010). A multivariate analysis of age-related differences in default mode and task-positive networks across multiple cognitive domains. *Cerebral Cortex*, *20*(6), 1432-1447.
- Green, R. C., Cupples, L., Kurz, A., & et al. (2003). Depression as a risk factor for alzheimer disease: The mirage study. *Archives of Neurology*, *60*(5), 753-759.
- Haeussinger, F. B., Heinzl, S., Hahn, T., Schecklmann, M., Ehlis, A. C., & Fallgatter, A. J. (2011). Simulation of near-infrared light absorption considering individual head and prefrontal cortex anatomy: implications for optical neuroimaging. *PLoS One*, *6*(10), e26377.
- Hagen, K., Ehlis, A. C., Haeussinger, F. B., Heinzl, S., Dresler, T., Mueller, L. D., . . . Metzger, F. G. (2014). Activation during the Trail Making Test measured with functional near-infrared spectroscopy in healthy elderly subjects. *Neuroimage*, *85 Pt 1*, 583-591.
- Hardy, J., & Selkoe, D. J. (2002). The Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease: Progress and Problems on the Road to Therapeutics. *Science*, *297*(5580), 353-356.
- Härting C., Markowitsch H. J., Neufeld H., Calabrese P., Deisinger K., & J., K. (2000). *Deutsche Adaption der revidierten Fassung der Wechsler Memory Scale (WMS-R)*. . Göttingen: Hans Huber - Verlag.
- Hasher, L., & Zacks, R. T. (1988). Working memory, comprehension, and aging: A review and a new view. . In G. H. Bower (Ed.), *The Psychology of Learning and Motivation* (Vol. Vol. 22, pp. pp. 193-225). New York: Academic Press.
- Hautzinger M, K. F., Kühner C. (2006). *BDI-II; Beck Depressions-Inventar Revision*. Frankfurt am Main: Harcourt Test Services.
- Hayden, K. M., Zandi, P. P., West, N. A., Tschanz, J. T., Norton, M. C., Corcoran, C., . . . Welsh-Bohmer, K. A. (2009). Effects of Family History and APOE ϵ 4 Status on Cognitive Decline in the Absence of AD: The Cache County Study. *Archives of Neurology*, *66*(11), 1378-1383.
- Heinzl, S., Metzger, F. G., Ehlis, A. C., Korell, R., Alboji, A., Haeussinger, F. B., . . . Fallgatter, A. J. (2013). Aging-related cortical reorganization of verbal fluency processing: a functional near-infrared spectroscopy study. *Neurobiology of Aging*, *34*(2), 439-450.
- Hejl, A., Høgh, P., & Waldemar, G. (2002). Potentially reversible conditions in 1000 consecutive memory clinic patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *73*(4), 390-394.
- Helmstaedter, C., Lendt, M., & Lux, S. (2001). *VLMT, Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest*. Göttingen Germany: Beltz Test GmbH.
- Herrmann, M. J., Langer, J. B., Jacob, C., Ehlis, A. C., & Fallgatter, A. J. (2008). Reduced prefrontal oxygenation in Alzheimer disease during verbal fluency tasks. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, *16*(2), 125-135.
- Hindmarch, I., Leffeld, H., de Jongh, P., & Erzigkeit, H. (1998). The Bayer Activities of Daily Living Scale (B-ADL). *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *9 Suppl 2*, 20-26.

- Hinrichs, C., Singh, V., Xu, G., & Johnson, S. C. (2011). Predictive Markers for AD in a Multi-Modality Framework: An Analysis of MCI Progression in the ADNI Population. *Neuroimage*, *55*(2), 574-589.
- Hock, C., Villringer, K., Müller-Spahn, F., Wenzel, R., Heekeren, H., Schuh-Hofer, S., . . . Villringer, A. (1997). Decrease in parietal cerebral hemoglobin oxygenation during performance of a verbal fluency task in patients with Alzheimer's disease monitored by means of near-infrared spectroscopy (NIRS)--correlation with simultaneous rCBF-PET measurements. *Brain Research*, *755*(2), 293-303.
- Huppert, T. J., Hoge, R. D., Diamond, S. G., Franceschini, M. A., & Boas, D. A. (2006). A temporal comparison of BOLD, ASL, and NIRS hemodynamic responses to motor stimuli in adult humans. *Neuroimage*, *29*(2), 368-382.
- Itzhaki, R. F., Lathe, R., Balin, B. J., Ball, M. J., Bearer, E. L., Braak, H., . . . Whittum-Hudson, J. A. (2016). Microbes and Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, *51*(4), 979-984.
- Jack, C. R., Jr., & Holtzman, D. M. (2013). Biomarker Modeling of Alzheimer's Disease. *Neuron*, *80*(6), 1347-1358.
- Jacobson, S. C., Blanchard, M., Connolly, C. C., Cannon, M., & Garavan, H. (2011). An fMRI investigation of a novel analogue to the Trail-Making Test. *Brain and Cognition*, *77*(1), 60-70.
- Jagust, W. (2013). Vulnerable Neural Systems and the Borderland of Brain Aging and Neurodegeneration. *Neuron*, *77*(2), 219-234.
- Jasper, H. H. (1958). The ten-twenty electrode system of the International Federation *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *10*, pp. 371-375.
- Johnson, D. K., Storandt, M., Morris, J. C., & Galvin, J. E. (2009). Longitudinal study of the transition from healthy aging to Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, *66*(10), 1254-1259.
- Kaemmerer, T., & Riordan, P. (2016). Oral adaptation of the Trail Making Test: A practical review. *Applied Neuropsychology: Adult*, *23*(5), 384-389.
- Kalbe, E., Kessler, J., Calabrese, P., Smith, R., Passmore, A. P., Brand, M., & Bullock, R. (2004). DemTect: a new, sensitive cognitive screening test to support the diagnosis of mild cognitive impairment and early dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *19*(2), 136-143.
- Katzorke, A., Deckert, J., Zeller, J., Müller, L. D., Lauer, M., Polak, T., & Herrmann, M. J. (submitted). Decreased brain activation in inferior frontotemporal regions in elderly with mild cognitive impairment *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*.
- Katzorke, A., Zeller, J. B., Müller, L. D., Lauer, M., Polak, T., Reif, A., . . . Herrmann, M. J. (2017). Reduced Activity in the Right Inferior Frontal Gyrus in Elderly APOE-E4 Carriers during a Verbal Fluency Task. *Frontiers in Human Neuroscience*, *11*, 46.
- Kim, S. H., Seo, S. W., Yoon, D. S., Chin, J., Lee, B. H., Cheong, H. K., . . . Na, D. L. (2010). Comparison of neuropsychological and FDG-PET findings between early- versus late-onset mild cognitive impairment: A five-year longitudinal study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *29*(3), 213-223.
- Kirilina, E., Jelzow, A., Heine, A., Niessing, M., Wabnitz, H., Bruhl, R., . . . Tachtsidis, I. (2012). The physiological origin of task-evoked systemic artefacts in functional near infrared spectroscopy. *Neuroimage*, *61*(1), 70-81.
- Knight, R. G., Tsui, H. S. L., Abraham, W. C., Skeaff, C. M., McMahon, J. A., & Cutfield, N. J. (2014). Lack of effect of the apolipoprotein E ϵ 4 genotype on cognition during healthy aging. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *36*(7), 742-750.
- Kortte, K. B., Horner, M. D., & Windham, W. K. (2002). The trail making test, part B: cognitive flexibility or ability to maintain set? *Applied Neuropsychology*, *9*(2), 106-109.
- Krohne, H. W., Egloff, B., Kohlmann, C.-W., & Tausch, A. (1996). Untersuchungen mit einer deutschen Version der 'Positive and Negative Affect Schedule' (PANAS). *Diagnostica*, *42*(2), 139-156.
- Kubo, M., Shoshi, C., Kitawaki, T., Takemoto, R., Kinugasa, K., Yoshida, H., . . . Okamoto, M. (2008). Increase in prefrontal cortex blood flow during the computer version trail making test. *Neuropsychobiology*, *58*(3-4), 200-210.

- Lahiri, D. K., Sambamurti, K., & Bennett, D. A. (2004). Apolipoprotein gene and its interaction with the environmentally driven risk factors: molecular, genetic and epidemiological studies of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, *25*(5), 651-660.
- Lamberty, G. J., Putnam, S. H., Chatel, D. M., & Bieliauskas, L. A. (1994). Derived Trail Making Test indices: A preliminary report. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, & Behavioral Neurology*, *7*(3), 230-234.
- Langenecker, S., Zubieta, J.-K., A Young, E., Akil, H., & A Nielson, K. (2007). A task to manipulate attentional load, set-shifting, and inhibitory control: Convergent validity and test-retest reliability of the Parametric Go/No-Go Test. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *29*, 842-853.
- Lee, H. G., Zhu, X., Castellani, R. J., Nunomura, A., Perry, G., & Smith, M. A. (2007). Amyloid-beta in Alzheimer disease: the null versus the alternate hypotheses. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, *321*(3), 823-829.
- Lehrl, S. (2005). MWT-B Mehrfachwahl.Wortschatz-Intelligenztest. Balingen: Spitta-Verlag.
- Levey, A., Lah, J., Goldstein, F., Steenland, K., & Bliwise, D. (2006). Mild cognitive impairment: an opportunity to identify patients at high risk for progression to Alzheimer's disease. *Clinical Therapeutics*, *28*(7), 991-1001.
- Lind, J., Persson, J., Ingvar, M., Larsson, A., Cruts, M., Van Broeckhoven, C., . . . Nyberg, L. (2006). Reduced functional brain activity response in cognitively intact apolipoprotein E ϵ 4 carriers. *Brain*, *129*(5), 1240-1248.
- Lonie, J. A., Tierney, K. M., Herrmann, L. L., Donaghey, C., O'Carroll, R. E., Lee, A., & Ebmeier, K. P. (2009). Dual task performance in early Alzheimer's disease, amnesic mild cognitive impairment and depression. *Psychological Medicine*, *39*(1), 23-31.
- Luo, X. L., Jiaerken, Y., Yu, X., Huang, P., Qiu, T., Jia, Y., . . . Zhang, M. (2016). Affect of APOE on information processing speed in non-demented elderly population: a preliminary structural MRI study. *Brain Imaging and Behavior*.
- Martins, I. J., Hone, E., Foster, J. K., Sunram-Lea, S. I., Gnjec, A., Fuller, S. J., . . . Martins, R. N. (2006). Apolipoprotein E, cholesterol metabolism, diabetes, and the convergence of risk factors for Alzheimer's disease and cardiovascular disease. *Molecular Psychiatry*, *11*(8), 721-736.
- Martins, R., Joannette, Y., & Monchi, O. (2015). The implications of age-related neurofunctional compensatory mechanisms in executive function and language processing including the new Temporal Hypothesis for Compensation. *Frontiers in Human Neuroscience*, *9*, 221.
- Mayeux, R., Saunders, A. M., Shea, S., Mirra, S., Evans, D., Roses, A. D., . . . Phelps, C. H. (1998). 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. *The New England Journal of Medicine*, *338*(8), 506-511.
- Mega, M. S., Dinov, I. D., Lee, L., O'Connor, S. M., Masterman, D. M., Wilen, B., . . . Cummings, J. L. (2000). Orbital and dorsolateral frontal perfusion defect associated with behavioral response to cholinesterase inhibitor therapy in Alzheimer's disease. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *12*(2), 209-218.
- Miner, T., & Ferraro, F. R. (1998). The role of speed of processing, inhibitory mechanisms, and presentation order in trail-making test performance. *Brain and Cognition*, *38*(2), 246-253.
- Misdraji, E. L., & Gass, C. S. (2010). The Trail Making Test and its neurobehavioral components. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *32*(2), 159-163.
- Miskin, N., Thesen, T., Barr, W. B., Butler, T., Wang, X., Dugan, P., . . . Blackmon, K. (2016). Prefrontal lobe structural integrity and trail making test, part B: converging findings from surface-based cortical thickness and voxel-based lesion symptom analyses. *Brain Imaging and Behavior*, *10*(3), 675-685.
- Mitchell, A. J. (2009). A meta-analysis of the accuracy of the mini-mental state examination in the detection of dementia and mild cognitive impairment. *Journal of Psychiatric Research*, *43*(4), 411-431.

- Moll, J., de Oliveira-Souza, R., Moll, F. T., Bramati, I. E., & Andreiuolo, P. A. (2002). The cerebral correlates of set-shifting: an fMRI study of the trail making test. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, *60*(4), 900-905.
- Mondadori, C. R. A., de Quervain, D. J. F., Buchmann, A., Mustovic, H., Wollmer, M. A., Schmidt, C. F., . . . Henke, K. (2007). Better Memory and Neural Efficiency in Young Apolipoprotein E ϵ 4 Carriers. *Cerebral Cortex*, *17*(8), 1934-1947.
- Morris, J. C., Mohs, R. C., Rogers, H., Fillenbaum, G., & Heyman, A. (1988). Consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD) clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Psychopharmacology Bulletin*, *24*(4), 641-652.
- Mudher, A., & Lovestone, S. (2002). Alzheimer's disease – do tauists and baptists finally shake hands? *Trends in Neurosciences*, *25*(1), 22-26.
- Müller, L. D., Guhn, A., Zeller, J. B., Biehl, S. C., Dresler, T., Hahn, T., . . . Herrmann, M. J. (2014). Neural correlates of a standardized version of the trail making test in young and elderly adults: A functional near-infrared spectroscopy study. *Neuropsychologia*.
- Nakahachi, T., Ishii, R., Iwase, M., Canuet, L., Takahashi, H., Kurimoto, R., . . . Takeda, M. (2010). Frontal cortex activation associated with speeded processing of visuospatial working memory revealed by multichannel near-infrared spectroscopy during Advanced Trail Making Test performance. *Behavioural Brain Research*, *215*(1), 21-27.
- Nestor, P. J., Scheltens, P., & Hodges, J. R. (2004). Advances in the early detection of Alzheimer's disease. *Nature Medicine*, *10* Suppl, S34-41.
- Neville, J., Kopko, S., Romero, K., Corrigan, B., Stafford, B., LeRoy, E., . . . Stephenson, D. (2017). Accelerating drug development for Alzheimer's disease through the use of data standards. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, *3*(2), 273-283.
- Niendam, T. A., Laird, A. R., Ray, K. L., Dean, Y. M., Glahn, D. C., & Carter, C. S. (2012). Meta-analytic evidence for a superordinate cognitive control network subserving diverse executive functions. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, *12*(2), 241-268.
- Niu, H. J., Li, X., Chen, Y. J., Ma, C., Zhang, J. Y., & Zhang, Z. J. (2013). Reduced frontal activation during a working memory task in mild cognitive impairment: a non-invasive near-infrared spectroscopy study. *CNS Neurosci Ther*, *19*(2), 125-131.
- Obrig, H., & Villringer, A. (2003). Beyond the visible--imaging the human brain with light. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, *23*(1), 1-18.
- Okamoto, M., Dan, H., Sakamoto, K., Takeo, K., Shimizu, K., Kohno, S., . . . Dan, I. (2004). Three-dimensional probabilistic anatomical cranio-cerebral correlation via the international 10-20 system oriented for transcranial functional brain mapping. *Neuroimage*, *21*(1), 99-111.
- Okamoto, M., & Dan, I. (2005). Automated cortical projection of head-surface locations for transcranial functional brain mapping. *Neuroimage*, *26*(1), 18-28.
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, *9*(1), 97-113.
- Olthuis, J. V., Watt, M. C., & Stewart, S. H. (2014). Anxiety Sensitivity Index (ASI-3) subscales predict unique variance in anxiety and depressive symptoms. *Journal of Anxiety Disorders*, *28*(2), 115-124.
- Organization, W. H. (2017). Dementia Fact Sheet. from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/en/>
- Osterrieth, P. A. (1944). Le test de copie d'une figure complexe: Contribution à l'étude de la perception et la mémoire. *Archives de Psychologie*, *30*, 286-356.
- Palmer, A. M., & Gershon, S. (1990). Is the neuronal basis of Alzheimer's disease cholinergic or glutamatergic? *The FASEB Journal*, *4*(10), 2745-2752.
- Park, D. C., Polk, T. A., Mikels, J. A., Taylor, S. F., & Marshuetz, C. (2001). Cerebral aging: integration of brain and behavioral models of cognitive function. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *3*(3), 151-165.
- Park, D. C., & Reuter-Lorenz, P. (2009). The adaptive brain: aging and neurocognitive scaffolding. *Annual review of psychology*, *60*, 173-196.
- Pasley, B. N., & Freeman, R. D. (2008). Neurovascular coupling. *Scholarpedia*, *3*(3).

- Persson, J., Lind, J., Larsson, A., Ingvar, M., Slegers, K., Van Broeckhoven, C., . . . Nyberg, L. (2008). Altered deactivation in individuals with genetic risk for Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, *46*(6), 1679-1687.
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., & Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*, *56*(3), 303-308.
- Petrides, M. (2005). Lateral prefrontal cortex: architectonic and functional organization. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *360*(1456), 781-795.
- Plichta, M. M., Heinzl, S., Ehlis, A. C., Pauli, P., & Fallgatter, A. J. (2007). Model-based analysis of rapid event-related functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) data: a parametric validation study. *Neuroimage*, *35*(2), 625-634.
- Plichta, M. M., Herrmann, M. J., Baehne, C. G., Ehlis, A. C., Richter, M. M., Pauli, P., & Fallgatter, A. J. (2006). Event-related functional near-infrared spectroscopy (fNIRS): are the measurements reliable? *Neuroimage*, *31*(1), 116-124.
- Polak, T., Herrmann, M. J., Müller, L. D., Zeller, J. B. M., Katzorce, A., Fischer, M., . . . Deckert, J. (2017). Near-infrared spectroscopy (NIRS) and vagus somatosensory evoked potentials (VSEP) in the early diagnosis of Alzheimer's disease: rationale, design, methods, and first baseline data of the Vogel study. *Journal of Neural Transmission*.
- Portet, F., Ousset, P. J., Visser, P. J., Frisoni, G. B., Nobili, F., Scheltens, P., . . . Touchon, J. (2006). Mild cognitive impairment (MCI) in medical practice: a critical review of the concept and new diagnostic procedure. Report of the MCI Working Group of the European Consortium on Alzheimer's Disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *77*(6), 714-718.
- Preston, A. R., & Eichenbaum, H. (2013). Interplay of hippocampus and prefrontal cortex in memory. *Current biology : CB*, *23*(17), R764-R773.
- Price, J. L., & Morris, J. C. (1999). Tangles and plaques in nondemented aging and "preclinical" Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, *45*(3), 358-368.
- Prvulovic, D., Van de Ven, V., Sack, A. T., Maurer, K., & Linden, D. E. (2005). Functional activation imaging in aging and dementia. *Psychiatry Research*, *140*(2), 97-113.
- Rapoport, S. I., & Grady, C. L. (1993). Parametric in vivo brain imaging during activation to examine pathological mechanisms of functional failure in Alzheimer disease. *The International journal of neuroscience*, *70*(1-2), 39-56.
- Rasmusson, X. D., Zonderman, A. B., Kawas, C., & Resnick, S. M. (1998). Effects of age and dementia on the Trail Making Test. *The Clinical Neuropsychologist*, *12*(2), 169-178.
- Reiman, E. M., Chen, K., Liu, X., Bandy, D., Yu, M., Lee, W., . . . Caselli, R. J. (2009). Fibrillar amyloid-beta burden in cognitively normal people at 3 levels of genetic risk for Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *106*(16), 6820-6825.
- Reisberg, B., Doody, R., Stoffler, A., Schmitt, F., Ferris, S., Mobius, H. J., & Memantine Study, G. (2003). Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *The New England Journal of Medicine*, *348*(14), 1333-1341.
- Reiss, S., Peterson, R. A., Gursky, D. M., & McNally, R. J. (1986). Anxiety sensitivity, anxiety frequency and the prediction of fearfulness. *Behav Res Ther*, *24*(1), 1-8.
- Reitan, R. M. (1955). The relation of the trail making test to organic brain damage. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *19*(5), 393-394.
- Reitan, R. M., & Wolfson, D. (1995). Category Test and Trail Making Test as Measures of Frontal-Lobe Functions. *Clinical Neuropsychologist*, *9*(1), 50-56.
- Reitz, C., Brayne, C., & Mayeux, R. (2011). Epidemiology of Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*, *7*(3), 137-152.
- Reitz, C., & Mayeux, R. (2014). Alzheimer disease: epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. *Biochemical pharmacology*, *88*(4), 640-651.
- Reuter-Lorenz, P. A., & Cappell, K. A. (2008). Neurocognitive Aging and the Compensation Hypothesis. *Current Directions in Psychological Science*, *17*(3), 177-182.
- Reuter-Lorenz, P. A., & Park, D. C. (2014). How Does it STAC Up? Revisiting the Scaffolding Theory of Aging and Cognition. *Neuropsychology Review*, *24*(3), 355-370.

- Rey, A. (1941). L'examen psychologique dans les cas d'encéphalopathie traumatique. . *Archives de Psychologie*, 28, 286–340.
- Richter, M. M., Herrmann, M. J., Ehlis, A. C., Plichta, M. M., & Fallgatter, A. J. (2007). Brain activation in elderly people with and without dementia: Influences of gender and medication. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 8(1), 23-29.
- Riedel, B. C., Thompson, P. M., & Brinton, R. D. (2016). Age, APOE and sex: Triad of risk of Alzheimer's disease. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 160, 134-147.
- Risacher, S. L., Kim, S., Shen, L., Nho, K., Foroud, T., Green, R. C., . . . Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, d. (2013). The role of apolipoprotein E (APOE) genotype in early mild cognitive impairment (E-MCI). *Front Aging Neurosci*, 5, 11.
- Ritchie, K., Kildea, D., & Robine, J. M. (1992). The relationship between age and the prevalence of senile dementia: a meta-analysis of recent data. *International Journal of Epidemiology*, 21(4), 763-769.
- Rivera, E. J., Goldin, A., Fulmer, N., Tavares, R., Wands, J. R., & de la Monte, S. M. (2005). *Insulin and insulin-like growth factor expression and function deteriorate with progression of Alzheimer's disease: Link to brain reductions in acetylcholine* (Vol. 8).
- Roberts, R., & Knopman, D. S. (2013). Classification and Epidemiology of MCI. *Clinics in geriatric medicine*, 29(4).
- Robins Wahlin, T. B., Backman, L., Wahlin, A., & Winblad, B. (1996). Trail Making Test performance in a community-based sample of healthy very old adults: effects of age on completion time, but not on accuracy. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 22(1), 87-102.
- Rocca, W. A., Hofman, A., Brayne, C., Breteler, M. M., Clarke, M., Copeland, J. R., . . . et al. (1991). Frequency and distribution of Alzheimer's disease in Europe: a collaborative study of 1980-1990 prevalence findings. The EURODEM-Prevalence Research Group. *Ann Neurol*, 30(3), 381-390.
- Rocchi, A., Pellegrini, S., Siciliano, G., & Murri, L. (2003). Causative and susceptibility genes for Alzheimer's disease: a review. *Brain Research Bulletin*, 61(1), 1-24.
- Rorden, C., & Brett, M. (2000). Stereotaxic display of brain lesions. *Behavioural Neurology*, 12(4), 191-200.
- Ruitenbergh, A., Ott, A., van Swieten, J. C., Hofman, A., & Breteler, M. M. B. (2001). Incidence of dementia: Does gender make a difference? *Neurobiology of Aging*, 22(4), 575-580.
- Rypma, B., Eldreth, D. A., & Rebbelchi, D. (2007). Age-Related Differences in Activation-Performance Relations in Delayed-Response Tasks: a Multiple Component Analysis. *Cortex*, 43(1), 65-76.
- Salthouse, T. A. (1996). The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychological Review*, 103(3), 403-428.
- Salthouse, T. A. (2011). What cognitive abilities are involved in trail-making performance? *Intelligence*, 39(4), 222-232.
- Samtani, M. N., Farnum, M., Lobanov, V., Yang, E., Raghavan, N., DiBernardo, A., . . . And the Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2012). An Improved Model for Disease Progression in Patients From the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 52(5), 629-644.
- Sanchez-Cubillo, I., Perianez, J. A., Adrover-Roig, D., Rodriguez-Sanchez, J. M., Rios-Lago, M., Tirapu, J., & Barcelo, F. (2009). Construct validity of the Trail Making Test: role of task-switching, working memory, inhibition/interference control, and visuomotor abilities. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 15(3), 438-450.
- Sandbrink, R. (2001). Alzheimer-Krankheit. In O. Riess & L. Schöls (Eds.), *Neurogenetik: Molekulargenetische Diagnostik neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen*. Stuttgart: Kohlhammer.
- Schecklmann, M., Ehlis, A.-C., Plichta, M. M., & Fallgatter, A. J. (2008). Functional near-infrared spectroscopy: A long-term reliable tool for measuring brain activity during verbal fluency. *Neuroimage*, 43(1), 147-155.

- Scholkmann, F., Kleiser, S., Metz, A. J., Zimmermann, R., Mata Pavia, J., Wolf, U., & Wolf, M. (2014). A review on continuous wave functional near-infrared spectroscopy and imaging instrumentation and methodology. *Neuroimage*, *85 Pt 1*, 6-27.
- Schott, J. M., Kennedy, J., & Fox, N. C. (2006). New developments in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Current Opinion in Neurology*, *19(6)*, 552-558.
- Schroeter, M. L., Zysset, S., Kruggel, F., & von Cramon, D. Y. (2003). Age dependency of the hemodynamic response as measured by functional near-infrared spectroscopy. *Neuroimage*, *19(3)*, 555-564.
- Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., . . . Dunbar, G. C. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *Journal of Clinical Psychiatry*, *59 Suppl 20*, 22-33;quiz 34-57.
- Shibuya-Tayoshi, S., Sumitani, S., Kikuchi, K., Tanaka, T., Tayoshi, S., Ueno, S., & Ohmori, T. (2007). Activation of the prefrontal cortex during the Trail-Making Test detected with multichannel near-infrared spectroscopy. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, *61(6)*, 616-621.
- Singh, A. K., Okamoto, M., Dan, H., Jurcak, V., & Dan, I. (2005). Spatial registration of multichannel multi-subject fNIRS data to MNI space without MRI. *Neuroimage*, *27(4)*, 842-851.
- Smith, C. D., Andersen, A. H., Kryscio, R. J., Schmitt, F. A., Kindy, M. S., Blonder, L. X., & Avison, M. J. (1999). Altered brain activation in cognitively intact individuals at high risk for Alzheimer's disease. *Neurology*, *53(7)*, 1391-1396.
- Smith, C. D., Andersen, A. H., Kryscio, R. J., Schmitt, F. A., Kindy, M. S., Blonder, L. X., & Avison, M. J. (2002). Women at risk for AD show increased parietal activation during a fluency task. *Neurology*, *58(8)*, 1197-1202.
- Sperling, R., Mormino, E., & Johnson, K. (2014). The evolution of preclinical Alzheimer's disease: implications for prevention trials. *Neuron*, *84(3)*, 608-622.
- Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M., . . . Phelps, C. H. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, *7(3)*, 280-292.
- Spires-Jones, T. L., & Hyman, B. T. (2014). The Intersection of Amyloid Beta and Tau at Synapses in Alzheimer's Disease. *Neuron*, *82(4)*, 756-771.
- Spreng, R. N., Wojtowicz, M., & Grady, C. L. (2010). Reliable differences in brain activity between young and old adults: a quantitative meta-analysis across multiple cognitive domains. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *34(8)*, 1178-1194.
- Stern, Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *8(3)*, 448-460.
- Stern, Y. (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia*, *47(10)*, 2015-2028.
- Storandt, M., Grant, E. A., Miller, J. P., & Morris, J. C. (2002). Rates of progression in mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Neurology*, *59(7)*, 1034-1041.
- Strangman, G., Boas, D. A., & Sutton, J. P. (2002). Non-invasive neuroimaging using near-infrared light. *Biological Psychiatry*, *52(7)*, 679-693.
- Sturm, W., Willmes, K., & Horn, W. (1993). *Leistungsprüfsystem für 50-90jährige (LPS 50+): von Walter Sturm, Klaus Willmes, Wolfgang Horn*: Hogrefe Verlag für Psychologie.
- Stuss, D. T., Bisschop, S. M., Alexander, M. P., Levine, B., Katz, D., & Izukawa, D. (2001). The Trail Making Test: a study in focal lesion patients. *Psychological Assessment*, *13(2)*, 230-239.
- Sunderland, T., Linker, G., Mirza, N., Putnam, K. T., Friedman, D. L., Kimmel, L. H., . . . Cohen, R. M. (2003). Decreased beta-amyloid1-42 and increased tau levels in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer disease. *JAMA*, *289(16)*, 2094-2103.
- Swan, G. E., Lessov-Schlaggar, C. N., Carmelli, D., Schellenberg, G. D., & La Rue, A. (2005). Apolipoprotein E epsilon4 and change in cognitive functioning in community-dwelling older adults. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, *18(4)*, 196-201.

- Takahashi, T., Takikawa, Y., Kawagoe, R., Shibuya, S., Iwano, T., & Kitazawa, S. (2011). Influence of skin blood flow on near-infrared spectroscopy signals measured on the forehead during a verbal fluency task. *Neuroimage*, *57*(3), 991-1002.
- Takeda, C., Notoya, M., Sunahara, N., & Inoue, K. (2011). Identification of three factors influencing trail making test performance using multichannel near-infrared spectroscopy. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, *223*(2), 103-112.
- Tariot, P. N., & Federoff, H. J. (2003). Current treatment for Alzheimer disease and future prospects. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, *17 Suppl 4*, S105-113.
- Taylor, S., Zvolensky, M. J., Cox, B. J., Deacon, B., Heimberg, R. G., Ledley, D. R., . . . Cardenas, S. J. (2007). Robust dimensions of anxiety sensitivity: development and initial validation of the Anxiety Sensitivity Index-3. *Psychological Assessment*, *19*(2), 176-188.
- Terada, S., Sato, S., Nagao, S., Ikeda, C., Shindo, A., Hayashi, S., . . . Uchitomi, Y. (2013). Trail making test B and brain perfusion imaging in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Psychiatry Research*, *213*(3), 249-255.
- Thomann, P. A., Roth, A. S., Dos Santos, V., Toro, P., Essig, M., & Schröder, J. (2008). Apolipoprotein E Polymorphism and Brain Morphology in Mild Cognitive Impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *26*(4), 300-305.
- Tombaugh, T. N. (2004). Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *19*(2), 203-214.
- Tong, Y., Hocke, L. M., & Frederick, B. (2011). Isolating the sources of widespread physiological fluctuations in functional near-infrared spectroscopy signals. *J Biomed Opt*, *16*(10), 106005.
- Trachtenberg, A. J., Filippini, N., Cheeseman, J., Duff, E. P., Neville, M. J., Ebmeier, K. P., . . . Mackay, C. E. (2011). The effects of APOE on brain activity do not simply reflect the risk of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*.
- Trachtenberg, A. J., Filippini, N., & Mackay, C. E. (2012). The effects of APOE-epsilon4 on the BOLD response. *Neurobiology of Aging*, *33*(2), 323-334.
- Tupak, S. V., Badewien, M., Dresler, T., Hahn, T., Ernst, L. H., Herrmann, M. J., . . . Ehlis, A. C. (2012). Differential prefrontal and frontotemporal oxygenation patterns during phonemic and semantic verbal fluency. *Neuropsychologia*, *50*(7), 1565-1569.
- Uludag, K., Steinbrink, J., Villringer, A., & Obrig, H. (2004). Separability and cross talk: optimizing dual wavelength combinations for near-infrared spectroscopy of the adult head. *Neuroimage*, *22*(2), 583-589.
- Vannini, P., Almkvist, O., Franck, A., Jonsson, T., Volpe, U., Kristoffersen Wiberg, M., . . . Dierks, T. (2004). Task demand modulations of visuospatial processing measured with functional magnetic resonance imaging. *Neuroimage*, *21*(1), 58-68.
- Vermeij, A., Kessels, R. P. C., Heskamp, L., Simons, E. M. F., Dautzenberg, P. L. J., & Claassen, J. A. H. R. (2017). Prefrontal activation may predict working-memory training gain in normal aging and mild cognitive impairment. *Brain Imaging and Behavior*, *11*(1), 141-154.
- Vos, S. J., Xiong, C., Visser, P. J., Jasielec, M. S., Hassenstab, J., Grant, E. A., . . . Fagan, A. M. (2013). Preclinical Alzheimer's disease and its outcome: a longitudinal cohort study. *The Lancet Neurology*, *12*(10), 957-965.
- Voytyuk, I., De Strooper, B., & Chávez-Gutiérrez, L. (2017). Modulation of γ - and β -Secretases as Early Prevention Against Alzheimer's Disease. *Biological Psychiatry*.
- War Department, A. G. s. O. (1944). *Army Individual Test Battery. Manual of Directions and Scoring*. Washington, DC: War Department, Adjutant General's Office.
- Watson, D., Clark, L. A., & Tellegen, A. (1988). Development and validation of brief measures of positive and negative affect: The PANAS scales. *Journal of Personality and Social Psychology*, *54*(6), 1063-1070.
- Weber, P., Lutschg, J., & Fahnenstich, H. (2004). Attention-induced frontal brain activation measured by near-infrared spectroscopy. *Pediatric Neurology*, *31*(2), 96-100.
- Weber, P., Lutschg, J., & Fahnenstich, H. (2005). Cerebral hemodynamic changes in response to an executive function task in children with attention-deficit hyperactivity disorder measured by near-infrared spectroscopy. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, *26*(2), 105-111.

- Wilson, R. S., Schneider, J. A., Barnes, L. L., & et al. (2002). The apolipoprotein e ϵ 4 allele and decline in different cognitive systems during a 6-year period. *Archives of Neurology*, 59(7), 1154-1160.
- Winblad, B., & Poritis, N. (1999). Memantine in severe dementia: results of the 9M-Best Study (Benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine). *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 14(2), 135-146.
- Winblad, B., Wimo, A., Engedal, K., Soininen, H., Verhey, F., Waldemar, G., . . . Schindler, R. (2006). 3-year study of donepezil therapy in Alzheimer's disease: effects of early and continuous therapy. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 21(5-6), 353-363.
- Wisdom, N. M., Callahan, J. L., & Hawkins, K. A. (2011). The effects of apolipoprotein E on non-impaired cognitive functioning: A meta-analysis. *Neurobiology of Aging*, 32(1), 63-74.
- Wittchen, H.-U., Pfister, H. (1997). *DIA-X - Diagnostisches Expertensystem*. Frankfurt/M.: Pearson Assessment & Information GmbH.
- Woodard, J. L., Seidenberg, M., Nielson, K. A., Smith, J. C., Antuono, P., Durgerian, S., . . . Rao, S. M. (2010). Prediction of cognitive decline in healthy older adults using fMRI. *Journal of Alzheimer's Disease*, 21(3), 871-885.
- Yamasaki, T., Muranaka, H., Kaseda, Y., Mimori, Y., & Tobimatsu, S. (2012). Understanding the Pathophysiology of Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment: A Mini Review on fMRI and ERP Studies. *Neurology research international*, 2012, 719056.
- Yang, D. S., Smith, J. D., Zhou, Z., Gandy, S. E., & Martins, R. N. (1997). Characterization of the binding of amyloid-beta peptide to cell culture-derived native apolipoprotein E2, E3, and E4 isoforms and to isoforms from human plasma. *Journal of Neurochemistry*, 68(2), 721-725.
- Yesavage, J. A., Brink, T. L., Rose, T. L., Lum, O., Huang, V., Adey, M., & Leirer, V. O. (1982). Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *Journal of Psychiatric Research*, 17(1), 37-49.
- Yeung, M. K., Sze, S. L., Woo, J., Kwok, T., Shum, D. H. K., Yu, R., & Chan, A. S. (2016a). Altered Frontal Lateralization Underlies the Category Fluency Deficits in Older Adults with Mild Cognitive Impairment: A Near-Infrared Spectroscopy Study. *Front Aging Neurosci*, 8(59).
- Yeung, M. K., Sze, S. L., Woo, J., Kwok, T., Shum, D. H. K., Yu, R., & Chan, A. S. (2016b). Reduced Frontal Activations at High Working Memory Load in Mild Cognitive Impairment: Near-Infrared Spectroscopy. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 42(5-6), 278-296.
- Zakzanis, K. K., Mraz, R., & Graham, S. J. (2005). An fMRI study of the Trail Making Test. *Neuropsychologia*, 43(13), 1878-1886.
- Zamrini, E., De Santi, S., & Tolar, M. (2004). Imaging is superior to cognitive testing for early diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 25(5), 685-691.
- Zaudig, M. (2011). Leichte kognitive Beeinträchtigung im Alter. In H. Förstl (Ed.), *Demenzen in Theorie und Praxis* (pp. 25-46). Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
- Zeller, J. B., Herrmann, M. J., Ehlis, A. C., Polak, T., & Fallgatter, A. J. (2010). Altered parietal brain oxygenation in Alzheimer's disease as assessed with near-infrared spectroscopy. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 18(5), 433-441.
- Zhang, Z., Lu, G., Zhong, Y., Tan, Q., Yang, Z., Liao, W., . . . Liu, Y. (2009). Impaired attention network in temporal lobe epilepsy: a resting fMRI study. *Neuroscience Letters*, 458(3), 97-101.
- Zimmermann, P., & Fimm, B. (1993). *Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP)*. Würselen: Vera Fimm/ Psychologische Testsysteme.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, die Dissertation „Unterschiede in Frontaler Kortex Oxygenierung in zweierlei Risikogruppen der Alzheimer Demenz“ eigenständig, d.h. insbesondere selbständig und ohne Hilfe eines kommerziellen Promotionsberaters, angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Ich erkläre außerdem, dass die Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits in einem anderen Prüfungsverfahren vorgelegen hat.

Würzburg, 25. Oktober 2017

Unterschrift

Affidat

I hereby confirm that my thesis entitled „Differences in Frontal Lobe Oxygenation in Dual Riskgroups for Alzheimer’s Disease“ is the result of my own work. I did not receive any help or support from commercial consultants. All sources and / or materials applied are listed and specified in the thesis.

Furthermore, I confirm that this thesis has not yet been submitted as part of another examination process neither in identical nor in similar form.

Würzburg, October 25th 2017

Signature

Curriculum Vitae

Danksagung