

**Funktionelle Aktivierungen im Verlauf
eines Jahres bei Patienten mit
Alzheimer-Erkrankung und gesunden
Kontrollen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Philosophischen Fakultät II
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

Vorgelegt von
Julia Zeller
aus Ansbach

Würzburg
2011

Erstgutachter: Prof. Dr. Paul Pauli

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Andreas J. Fallgatter

Tag des Kolloquiums: 20. 12. 2011

This thesis is dedicated to

Sir Terry Pratchett

who is showing the world that writing goes on even beyond typing.

Dear Terry,

These results are not exactly “the arse of a dead mole” as you put it.

But I hope they are a tiny piece of the puzzle.

Inhaltsverzeichnis

o. ZUSAMMENFASSUNG	11
1. EINLEITUNG.....	15
1.1 Die Alzheimer-Erkrankung – ein kurzer Überblick	15
1.1.1 Epidemiologie und Diagnose	15
1.1.2 Pathologie und Risikofaktoren.....	16
1.1.3 Modelle zu Ursachen und Verlauf der Alzheimer-Erkrankung.....	17
1.1.4 Einteilung des Verlaufs nach Braak und Braak	19
1.1.5 Frühdiagnose – Bedeutung und Methoden.....	21
1.2. Die funktionelle Nahinfrarotspektroskopie (fNIRS)	22
1.2.1 fNIRS – ein optisches Verfahren zur Messung kortikaler Aktivität	22
1.2.2 fNIRS in der neurophysiologischen Forschung	26
1.2.3 Reliabilität der fNIRS.....	28
1.3 Die Alzheimer-Erkrankung in der funktionellen Gehirnforschung	30
1.3.1 Funktionelle Unterschiede – Altern oder Alzheimer?	30
1.3.2 Wortflüssigkeit und exekutive Funktionen.....	33
1.3.3 Visuell-räumliche Informationsverarbeitung.....	39
1.3.4 Filtermechanismen und Aufmerksamkeit	45
1.4 Verlaufsstudien zur Frühdiagnose der Alzheimer-Erkrankung.....	50
1.4.1 Neuropsychologische Verlaufsstudien	50
1.4.2 Verlaufsstudien mit funktioneller Bildgebung	54
1.5 Zusammenfassung der Befundlage, Fragestellung und Hypothesen	58
2. METHODE.....	62
2.1 Studiendesign	62
2.2 Stichprobe.....	62

2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien	62
2.2.2 Stichprobenbeschreibung.....	63
2.2.3 Dropouts.....	67
2.3 Untersuchungsdurchführung und Messinstrumente	68
2.3.1 Untersuchungssituation	68
2.3.2 Untersuchungsablauf	69
2.3.3 Line Orientation Aufgabe (visuell-räumliche Orientierung).....	70
2.3.4 Wortflüssigkeitsaufgabe	71
2.3.5 Paradigma zum Sensorischen Gating	72
2.3.6 Nahinfrarotspektroskopie (NIRS).....	73
2.3.7 Elektrophysiologische Methodik	75
2.3.8 Neuropsychologische Testverfahren.....	76
2.4 Statistik.....	79
2.4.1 Allgemeines Vorgehen	79
2.4.2 Alpha-Fehler Adjustierung.....	81
3. ERGEBNISSE.....	87
3.1 Vorstudie.....	87
3.2 Hauptstudie	90
3.2.1 Erster Messzeitpunkt (T1).....	91
3.2.1.1 Line Orientation (T1)	91
3.2.1.2 Wortflüssigkeit (VFT, T1).....	94
3.2.1.3 Sensorisches Gating (T1).....	101
3.2.1.4 Korrelationen zwischen den Paradigmen.....	101
3.2.2 Zweiter Messzeitpunkt	105
3.2.2.1 Line Orientation (T2)	105
3.2.2.2 Wortflüssigkeit (VFT, T2)	110
3.2.2.3 Sensorisches Gating (T2).....	121
3.3 Multiple Regression Gehirnaktivierung.....	123

3.4 Lateralisation der NIRS-Aktivierung während der Wortflüssigkeitsaufgabe	125
3.4.1 Lateralisierung T1	125
3.4.2 Lateralisierung T2	126
3.4.3 Regression Lateralisierung	127
4. DISKUSSION	131
4.1 Visuell-räumliche Funktionen	132
4.1.1 Vorstudie	132
4.1.2 Hauptstudie	133
4.2 Exekutive Funktionen	141
4.3 Sensorisches Gating	151
4.4 Zusammenhänge zwischen den Paradigmen	158
4.5 Vorhersage der neuropsychologischen Veränderung	160
4.6 Zusammenfassung, Kritikpunkte und Ausblick	163
5. LITERATURVERZEICHNIS	168
6. ANHANG	185

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Charakteristische Ablagerungen im Gehirn von Patienten mit Alzheimer-Erkrankung	17
Abbildung 2 : Verlauf des nahinfraroten Lichts durch Kopfhaut, Knochen und Kortex.	24
Abbildung 3: P50-Suppression bei gesunden Kontrollen	47
Abbildung 4: Stimulusmaterial Line Orientation Aufgabe.....	71
Abbildung 5: ROI Line Orientation	84
Abbildung 6: ROI Wortflüssigkeitsaufgabe	84
Abbildung 7: Verhaltensdaten Vorstudie.	87
Abbildung 8: Gemittelte Aktivierung NIRS Vorstudie.....	89
Abbildung 9: Aktivierung NIRS Vorstudie.	90
Abbildung 10: Verhaltensdaten Line Orientation T1	92
Abbildung 11: Aktivierung Line Orientation T1.....	93
Abbildung 12: Verhaltensdaten Wortflüssigkeit Buchstaben T1	95
Abbildung 13: Verhaltensdaten Wortflüssigkeit Kategorien T1.....	96
Abbildung 14: Aktivierung Wortflüssigkeit Buchstaben T1.....	97
Abbildung 15: Aktivierung Wortflüssigkeit Kategorien T1	99
Abbildung 16: Mittlerer Gating-Quotient während des P50 Doppelklick-Paradigmas, Fehlerbalken bezeichnen den Standardfehler des Mittelwerts.....	101
Abbildung 17: Korrelation Verhaltensdaten	104
Abbildung 18: Korrelation [O ₂ Hb]	104
Abbildung 19: Veränderung Verhaltensdaten Line Orientation.....	106
Abbildung 20: Aktivierungsveränderung Line Orientation	108
Abbildung 21: Veränderung Verhaltensdaten Wortflüssigkeit Buchstaben.	113
Abbildung 22: Veränderung Verhaltensdaten Wortflüssigkeit Kategorien.	113
Abbildung 23: Aktivierungsveränderung Wortflüssigkeit Buchstaben	116
Abbildung 24: Aktivierungsveränderung Wortflüssigkeit Kategorien	119
Abbildung 25: Gating-Quotient zu T1 und T2	121
Abbildung 26: Lateralisierung Wortflüssigkeit T1 [O ₂ Hb]	126
Abbildung 27: Lateralisation und Veränderung in MMST und DemTect.....	130

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Stichprobenbeschreibung T1	64
Tabelle 2 Stichprobenbeschreibung T2	66
Tabelle 3: Auswertbare Versuchspersonen pro Paradigma	67
Tabelle 4: Korrektur nach Dubey und Armitage-Parmar, Vorstudie	82
Tabelle 5: Korrektur nach Dubey und Armitage-Parmar, Sensorisches Gating..	85
Tabelle 6: Regressionsanalyse der Kontrollen (N = 44) für die Veränderung im MMST	124
Tabelle 7: Post-hoc Regressionsanalyse der Kontrollen für Diff_MMST	124
Tabelle 8: Regressionsanalyse der Kontrollen (N = 44) für die Veränderung im DemTect	125
Tabelle 9: Lineare Regressionen (Symmetrieindices) AD-Patienten (N = 10) für die Veränderung im MMST	128
Tabelle 10: Lineare Regressionen (Symmetrieindices) Kontrollen (N = 44) für die Veränderung im MMST	129
Tabelle 11: Lineare Regressionen (Symmetrieindices) AD-Patienten (N = 10) für die Veränderung im DemTect	129
Tabelle 12: Lineare Regressionen (Symmetrieindices) Kontrollen (N = 44) für die Veränderung im DemTect	129

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Deutsch	Englisch
Aβ42	Amyloid-beta 42	Amyloid-beta 42
AD	Alzheimer-Erkrankung	Alzheimer's disease
ANOVA	Varianzanalyse	Analysis of Variance
ApoE-4	Apolipoprotein E4	Apolipoprotein E4
BOLD		Blood Oxygenation Level Dependent
DemTect	Demenz-Detektions-Test	Dementia Detection Test
DLPFC	Dorsolateraler Präfrontalkortex	Dorsolateral Prefrontal Cortex
EEG	Elektroenzephalogramm	Electroencephalography
EKP	Ereigniskorreliertes Potential	Event-related Potential
HHb	Deoxygeniertes Hämoglobin	Deoxygenated Hemoglobin
HRF	Hämodynamische Antwort-Funktion	Hemodynamic Response Function
MCI	Milde kognitive Beeinträchtigung	Mild Cognitive Impairment
MMST	Mini-Mental-Status-Test	Mini Mental State Examination
(f)MRT	(funktionelle) Magnet-Resonanztomographie	(functional) Magnetic Resonance Imaging
(f)NIRS	(funktionelle) Nahinfrarotspektroskopie	(functional) Near-Infrared Spectroscopy
O₂Hb	Oxygeniertes Hämoglobin	Oxygenated Hemoglobin
PET	Positronen-Emissionstomographie	Positron Emission Tomography
ROI		Region of Interest
rTMS	Repetitive transkranielle Magnetstimulation	Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation

o. Zusammenfassung

Hintergrund: Die Alzheimer-Erkrankung ist die häufigste neurodegenerative Erkrankung. Da es zurzeit für sie noch keine Heilung gibt, richtet sich das Hauptaugenmerk auf eine möglichst frühe Diagnose und die Behandlung mit krankheitsverzögernden Medikamenten. Vor allem die funktionelle Bildgebung gilt im Bereich der Frühdiagnose als vielversprechend. Neben dem Gedächtnis werden die visuell-räumliche Informationsverarbeitung, exekutive Funktionen und Aufmerksamkeitsprozesse untersucht. Hierbei zeigen sich zentralnervöse Aktivierungsauffälligkeiten in kortikalen Zielregionen etwa im präfrontalen und im parietalen Kortex. Verlaufsuntersuchungen konzentrieren sich vor allem darauf aus der Gehirnaktivierung Vorhersagen über kognitive Veränderungen bei älteren Personen mit und ohne Gedächtnisstörung treffen zu können. Nur wenige Studien erfassen dabei jedoch die Gehirnaktivierung zu mehreren Messzeitpunkten. Gerade für große Stichproben und wiederholte Messungen könnte die funktionelle Nahinfrarotspektroskopie (fNIRS) sich als Alternative zur Magnetresonanztomographie anbieten.

Ziel: Ziel der Studie war es, mit fNIRS und ereigniskorrelierten Potentialen funktionelle Unterschiede zwischen Alzheimer-Patienten und gleichaltrigen Kontrollen in mehreren Funktionsbereichen darzustellen und ihre Veränderung über den Zeitraum eines Jahres zu verfolgen. Zum ersten Mal sollte im Rahmen einer prospektiven Untersuchung mit fNIRS geprüft werden ob kortikale Aktivierungen zur Vorhersage von neuropsychologischen Testwerten genutzt werden können. Zusätzlich stellte sich die Frage, ob fNIRS für Verlaufsuntersuchungen an älteren Stichproben geeignet ist.

Methoden: Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden zum ersten Messzeitpunkt (T1) 73 Patienten und 71 Kontrollen mit vier Paradigmen in den drei Funktionsbereichen visuell-räumliche Informationsverarbeitung, exekutive Funktionen und zentralnervöse Filtermechanismen mit fNIRS und ereigniskorrelierten Potentialen gemessen. Die Probanden durchliefen eine Line Orientation Aufgabe, zwei Versionen einer Wortflüssigkeitsaufgabe (phonologisch und semantisch) und das P50-Doppelklickparadigma. Zielparameter waren dabei die

aufgabenbezogene Aktivierung im parietalen Kortex, im dorsolateralen Präfrontalkortex (DLPFC) und das sensorische Gating, gemessen durch die P50-Suppression nach wiederholter Reizdarbietung. Zusätzlich wurden zwei typische Tests zur Demenzdiagnostik (MMST und DemTect) erhoben. Die zweite Messung (T2) fand nach 12 Monaten statt und lief identisch zur ersten Untersuchung ab. Zu T2 konnten 14 Patienten und 51 Kontrollen erneut rekrutiert werden.

Ergebnisse: Zu T1 konnte mit fNIRS ein Aktivierungsdefizit für Patienten im DLPFC während der phonologischen Wortflüssigkeitsaufgabe und im rechten Parietalkortex während der Line Orientation Aufgabe festgestellt werden. Für die semantische Wortflüssigkeitsaufgabe und das sensorische Gating zeigten sich keine zentralnervösen Unterschiede. Über das Jahr hinweg nahm die aufgabenbezogene Aktivierung der Patienten im linken DLPFC für beide Versionen der Wortflüssigkeitsaufgabe deutlich ab, während gleichaltrige Kontrollpersonen keine kortikalen Veränderungen zeigten. Zu T2 war das sensorische Gating der Patienten außerdem deutlich schlechter im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Die Veränderungen der Oxygenierung während der Wortflüssigkeitsaufgabe konnten für gesunde Kontrollen Verschlechterungen im MMST und im DemTect vorhersagen. Vor allem ein Verlust der Lateralisierung ging mit einem Abfall in den kognitiven Tests einher.

Schlussfolgerung: Spezifische Defizite in der kortikalen Aktivierung konnten bei Alzheimer-Patienten mit fNIRS beobachtet und genauer beschrieben werden. Auch die Veränderung im Verlauf eines Jahres ließ sich mit dieser Methode verfolgen. Für Längsschnittuntersuchungen, die sich mit der kortikalen Aktivierung als Prädiktor für dementielle Entwicklungen beschäftigen, bietet sich fNIRS somit als praktische Alternative zur fMRT an, zumal die gemessenen Veränderungen in der Oxygenierung auch prognostischen Wert für ältere Kontrollpersonen besaßen. Vor allem die funktionelle Lateralisierung in frontalen Kortextbereichen scheint als Prädiktor kognitiver Leistungen im Alter von Bedeutung zu sein.

Abstract

Functional activations in patients suffering from Alzheimer's disease and controls in a one year follow-up study

Background: Alzheimer's disease is the most common form of neurodegenerative disorder. Since as of yet no cure exists, one important aim is the development of methods for the early detection of cerebral changes. Functional imaging is an especially promising approach as functional changes might occur even before neural atrophy in certain brain areas. While episodic memory is the main objective of research, other studies focus visual-spatial processing, executive function and attention. Patients suffering from Alzheimer's disease display deviant cortical activation in prefrontal and parietal areas during tasks targeting these domains. Prospective studies try to predict cognitive decline using brain activations as predictors for future test scores. Only a few studies record functional activations repeatedly however. Functional near infrared spectroscopy (fNIRS) might be a good alternative to functional magnet resonance imaging (fMRI) when it comes to monitoring large populations in longitudinal studies.

Objective: The aim of the present study was to detect and describe functional differences between patients suffering from Alzheimer's disease and healthy elderly controls via fNIRS and event-related potentials and track them over an interval of 12 months. This is the first prospective study using fNIRS: Functional changes in oxygenated and deoxygenated haemoglobin during the first measurement will be employed to predict neuropsychological decline after one year.

Methods: During the first measurement (T1) 73 AD patients and 71 age-matched controls without cognitive complaints or other neurological or psychiatric disorders completed four tasks in three cognitive domains: A line orientation task (visual-spatial processing), a phonological and a semantic verbal fluency task (executive functions) and a dual-click paradigm resulting in auditory sensory gating (attention and filter mechanisms). Regions of interest were the parietal and the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) as well as the gating ratio measured via the P50 suppression in paired click stimuli. Additionally subjects underwent two common tests for cognitive functioning of dementia patients

(MMSE and DemTect). The second measurement (T2) was conducted 12 months after the first and followed exactly the same protocol. At T2 14 AD-patients and 51 controls could be tested again.

Results: At T1, patients suffering from Alzheimer's disease displayed deficient activations in the right parietal cortex during Line Orientation and in the DLPFC during the phonological version of the verbal fluency task. No group differences could be found in the semantic verbal fluency paradigm and in sensory gating. Over the course of one year, patients' activation in the left DLPFC significantly declined during both versions of the verbal fluency task whereas controls showed no cortical changes. After 12 months, the sensory gating differed between the groups with patients displaying worse values. Changes of oxygenation during the verbal fluency tasks predicted the decline in neuropsychological tests in elderly controls. The prefrontal lateralization held the best prognostic value with a positive prognosis for stronger left-sided activation.

Conclusion: The present study succeeded in describing specific deficits in cortical activation concerning patients suffering from Alzheimer's disease and healthy age-matched controls using fNIRS. Changes over the course of 12 months could also be observed. The results indicate that fNIRS is well suited as an alternative to fMRI in longitudinal studies targeting cortical changes as predictors of cognitive decline. This is underlined by the fact that cortical activations during the verbal fluency task could be used to predict neuropsychological changes in elderly controls. Therefore the functional lateralization of prefrontal activations should become a new focus in prospective studies.

1. Einleitung

1.1 Die Alzheimer-Erkrankung – ein kurzer Überblick

1.1.1 Epidemiologie und Diagnose

Nach Angaben der Deutschen Alzheimer-Gesellschaft leiden in Deutschland derzeit 1,1 Millionen Personen an einer Demenzerkrankung. Ferri et al. (2005) sprechen von etwa 24 Millionen Alzheimer-Betroffenen weltweit. Die **Prävalenz** in der Gruppe der 60-64-jährigen beträgt 1 % und steigt mit dem Alter exponentiell an, so dass im Alter von 85 Jahren und darüber 24-33 % von einer Demenzerkrankung betroffen sind (Ritchie, Kildea & Robine, 1992).

Mit einem Anteil von etwa 60% ist die Alzheimer-Erkrankung die häufigste Demenzerkrankung. Sie ist primär gekennzeichnet durch Störungen im episodischen und prospektiven Gedächtnis. Außerdem werden Defizite in anderen neuropsychologischen Bereichen wie etwa visuell räumlicher Orientierung, Aufmerksamkeit, Wortfindung und Konzentration beobachtet. Zusätzlich kommt es oft zu einer Minderung des Antriebs und Wesensveränderungen. Im weiteren Krankheitsverlauf nehmen die kognitiven Defizite beständig zu, was zum Verlust der Selbstständigkeit führt (Desai & Grossberg, 2005). Die Alzheimer-Erkrankung ist eine chronisch progrediente Erkrankung, für die es zur Zeit noch keine Heilung gibt (Grossberg & Desai, 2003). Das Augenmerk richtet sich deshalb auf eine möglichst frühe und akkurate Diagnose, eine Behandlung mit Medikamenten, die den Verlauf verzögern können (Cholinesteraseinhibitoren und Glutamatantagonisten), und verhaltenstherapeutische Ansätze zur Alltagsbewältigung aufseiten von Patienten und Angehörigen (Grossberg & Desai, 2003).

Die letztendliche **Diagnose** einer Alzheimer-Erkrankung durch eine Identifikation der typischen zentralnervösen Veränderungen (s. 1.1.2) kann erst post mortem erfolgen. Deswegen stützt sich die Diagnose in der Praxis zum einen auf neuropsychologische Testungen (MMST, DemTect, s. 2.3.8, CERAD-plus, Uhrenzeigentest) und den Ausschluss anderer Demenzformen, zum anderen aber auch auf verschiedene Biomarker, die einen Hinweis auf das Vorliegen der Erkrankung liefern können (Blennow, de Leon & Zetterberg, 2006). Die wichtigsten hierbei sind eine erkennbare Atrophie des Gehirns, gemessen mit MRT (McEvoy et al., 2009), ein zentralnervöser Abfall des Glukosestoffwechsels, ge-

messen mit PET (Foster et al., 2007), und die Untersuchung der Cerebrospinalflüssigkeit auf die Proteine Amyloid-beta 42 (A β 42) und Tau (Bouwman et al., 2007). Für eine Alzheimer-Erkrankung sprechen hierbei eine gesenkte Konzentration von A β 42 und eine erhöhte Konzentration des Tau-Proteins. Beide haben ihren Ursprung in den für die Alzheimer-Erkrankung charakteristischen Ablagerungen, die im Folgenden beschrieben werden.

1.1.2 Pathologie und Risikofaktoren

Im Jahre 1906 beschrieb Alois Alzheimer zum ersten Mal die **pathologischen zentralnervösen Ablagerungen**, über die auch heute noch die nach ihm benannte Erkrankung definiert wird (Alzheimer, 1907). Dabei handelt es sich um extrazelluläre Ansammlungen des A β 42 Proteins, sogenannte Plaques, und um intrazelluläre Neurofibrillen aus phosphoreliertem Tau-Protein, so genannte „tangles“ (s. Abbildung 1). In einer hohen Konzentration wirken sie neurotoxisch, führen zum Verlust von Synapsen und schließlich zum Absterben von Gehirnzellen, besonders im Hippocampus und im Neokortex (Morrison & Hof, 1997). Schon zu Beginn der Erkrankung kommt es zu Unterbrechungen in kortiko-kortikalen Netzwerken, die im weiteren Verlauf die zahlreichen neuropsychologischen Defizite verursachen. Primäre sensorische und motorische Areale hingegen sind kaum betroffen (Hof, 1997).

Über die Jahre hinweg wurde eine Vielzahl von **Risikofaktoren** identifiziert, die das Auftreten einer Alzheimer-Erkrankung begünstigen können. Der mit Abstand wichtigste ist das Alter (Ferri et al., 2005). Ab einem Alter von 60 Jahren verdoppelt sich die Wahrscheinlichkeit an Alzheimer zu erkranken alle 5 Jahre. Auch die Genetik scheint eine Rolle zu spielen. Personen mit mindestens einem betroffenen Verwandten ersten Grades erkranken vier- bis zehnmals häufiger an Alzheimer als Personen ohne positive Familienanamnese (Cupples et al., 2004). Ein allgemein anerkannter Risikofaktor für die Entwicklung einer Alzheimer-Erkrankung mit spätem Beginn ist das Apolipoprotein E4 Allel (ApoE-4) auf Chromosom 19 (Corder et al., 1993). Bis zu 40% aller Alzheimer-Erkrankten sind Träger dieses Risikoallels. Außerdem besteht eine negative Assoziation zwischen der Anzahl der ApoE-4 Allele und dem mittleren Alter bei Erkrankungsbeginn (Farrer et al., 1997). Der genaue Mechanismus, über den die ApoE-4 Allele zu

einer Steigerung des Erkrankungsrisikos führen, ist noch nicht vollständig geklärt. Es wird jedoch angenommen, dass es im Vergleich zu ApoE-2 und ApoE-3 zu einer verringerten neuronalen Plastizität im Bereich der Synapsen führt und eine Unfähigkeit zur Reparatur beschädigter Nervenzellen mit sich bringt (Laws, Hone, Gandy & Martins, 2003).

Kardio-vaskuläre Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Diabetes Typ II und Adipositas werden ebenfalls mit einem häufigeren Auftreten der Alzheimer-Erkrankung in Verbindung gebracht (Mayeux, 2003). Auch ein Zusammenhang mit depressiven Störungen wird vermutet (Green et al., 2003).

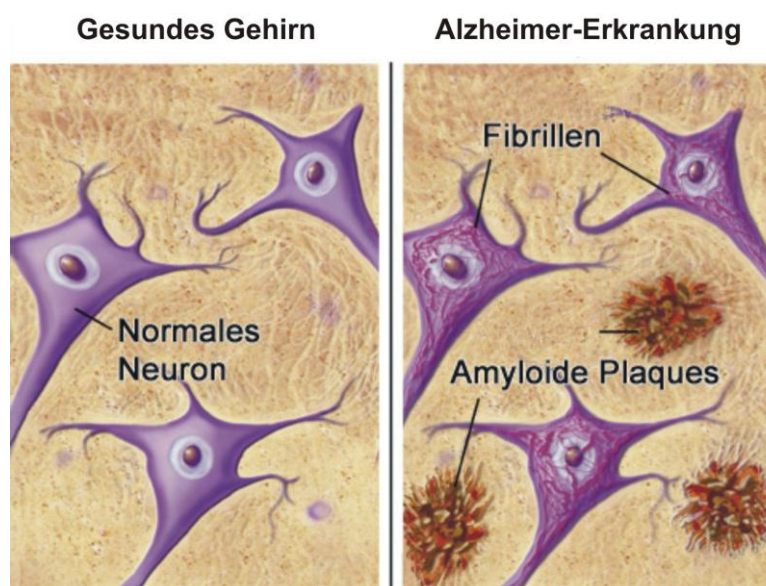


Abbildung 1: Charakteristische Ablagerungen im Gehirn von Patienten mit Alzheimer-Erkrankung. Abgewandelt nach http://www.alzheimerforschung.de/alzheimer-krankheit/illustrationen_plaquesfibrillen.htm

1.1.3 Modelle zu Ursachen und Verlauf der Alzheimer-Erkrankung

Worin genau die Ursachen der Alzheimer-Erkrankung liegen, ist bis heute noch nicht vollständig geklärt. Es existieren zahlreiche Theorien zu verschiedenen Entstehungsmechanismen.

Die älteste Theorie, auf der auch die im Augenblick verfügbaren Medikamente basieren, ist die **cholinerge Hypothese** (Francis, Palmer, Snape & Wilcock, 1999). Sie geht davon aus, dass die Alzheimer-Erkrankung vor allem durch eine reduzierte Synthese des Neurotransmitters Azetylcholin verursacht wird. Diese

Annahme stützt sich auf histologische Befunde und die große Rolle des cholinergen Systems in Aufmerksamkeitsprozessen (Dawson, Heyes & Iversen, 1992). Medikamente, die den Abbau von Acetylcholin im synaptischen Spalt hemmen, können kurzzeitig zu leicht verbesserten kognitiven Leistungen und zu einem leicht verzögerten Fortschreiten der Alzheimer-Erkrankung führen (Überblick in Martorana, Esposito, & Koch, 2010). Als alleiniges Krankheitsmodell kann die cholinerge Hypothese jedoch nicht dienen, da z. B. auch Defizite in anderen Neurotransmittersystemen beobachtet werden können.

Die **Amyloid-Hypothese** diskutiert die Ablagerungen des A β 42 Proteins (s. 1.1.2) als grundlegende Ursache der Alzheimer-Erkrankung (Überblick in Herup, 2010). Ausgangspunkt ist dabei eine erhöhte Konzentration des A β 42 Proteins im Gehirn, die durch genetische Veranlagung (z. B. ApoE4) oder einen schlechteren Abbau des Proteins zustande kommt. Dies führt zur Bildung und Anlagerung der typischen Plaques vor allem in limbischen Arealen und in den Assoziationsbereichen des Kortex. Sie beeinträchtigen zunächst die Funktion von Synapsen und führen schließlich über begleitende Entzündungsprozesse und oxydative Schädigungen zur Bildung der Neurofibrillen und schlussendlich zum Absterben der Zellen (Hardy & Selkoe, 2002). Die Konzentration von A β 42 im Gehirn von Alzheimer-Patienten korreliert mit verminderten kognitiven Fähigkeiten (Naslund et al., 2000). Allerdings gibt es auch Gehirnregionen, in denen Ansammlungen von Plaques beobachtet werden können, ohne dass es zum Verlust von Neuronen kommt (Joachim, Morris & Selkoe, 1989).

Das Hauptaugenmerk der **Tau-und-Tangle-Hypothese** richtet sich daher auf die zweite charakteristische neuropathologische Auffälligkeit der Alzheimer-Erkrankung: Die Neurofibrillen. Sie geht dabei davon aus, dass Veränderungen im Tau-Protein den Krankheitsprozess im Gehirn auslösen (Mudher & Lovestone, 2002). Durch Zerstörung der Microtubuli in den Zellen unterbrechen die Neurofibrillen das Transportsystem der Zelle. Dies führt zuerst zu Funktionsverlusten und schließlich zum Absterben des Neurons. Auch zwischen den beobachteten Veränderungen des Tau-Proteins und dem Verlust kognitiver Fähigkeiten wurden Korrelationen gefunden, vor allem, weil der Prozess in Gebieten beginnt, die besonders an Gedächtnisprozessen beteiligt sind (E. Braak et al., 1999).

Andere Theorien postulieren vaskuläre Ursachen der Alzheimer-Erkrankung und bringen den Beginn des Erkrankungsprozesses mit einer chronischen Minderdurchblutung des Gehirns in Verbindung (de la Torre, 2004). Auch die Rolle des Insulins rückt immer mehr in den Vordergrund. Untersuchungen berichteten einen verringerten Insulinspiegel und eine Resistenz der zentralnervösen Insulinrezeptoren in Gehirnen von Alzheimer-Patienten (Rivera et al., 2005). Außerdem zählt Diabetes Typ II zu den wichtigsten Risikofaktoren (Mayeux, 2003).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass zahlreiche zentralnervöse Veränderungen als Ursache für die Alzheimer-Erkrankung diskutiert werden. Bislang konnte jedoch kein diskreter Auslöser identifiziert werden. Womöglich handelt es sich auch um ein Zusammenspiel vieler Faktoren.

1.1.4 Einteilung des Verlaufs nach Braak und Braak

Ein Modell, das den Verlauf der Alzheimer-Erkrankung auf neuroanatomischer Ebene beschreibt, ist das Stadienmodell von Braak und Braak (E. Braak et al., 1999). Es stützt sich dabei auf die charakteristische Verteilung der krankheitsbedingten Veränderungen, vor allem der Neurofibrillen, im Gehirn von Patienten. Ihr Auftreten und ihre Ausbreitung folgen dabei einem konsistenten Schema, das auch beim Vergleich zwischen Personen kaum Variationen zeigt.

Braak und Braak teilen den Verlauf der Alzheimer-Erkrankung in sechs Stadien. Alle krankheitsbedingten Veränderungen beginnen demnach in einem engumgrenzten Bereich, dem entorhinalen Kortex. Dieser ist ein wichtiger Knotenpunkt der limbischen Schleife, die einen Teil der Informationen von den somatosensorischen, visuellen und auditiven Kortexarealen zum Präfrontalkortex weiterleitet (H. Braak & Braak, 1992). Die limbische Schleife (Entorhinaler Kortex, Hippocampus, Amygdala) spielt eine wichtige Rolle für das Gedächtnis. In den Braak-Stadien I und II kommt es durch die ersten Neurofibrillen im entorhinalen Kortex zu einem erschwerten Informationsfluss der neokortikalen Informationen zum Hippocampus. Allerdings sind bei betroffenen Personen noch keine kognitiven Defizite festzustellen. Die Stadien I und II stellen somit die unauffällige, präklinische Phase der Erkrankung dar.

Ab Stufe III und IV sind auch der Hippocampus und Teile des temporalen Kortex von den Neurofibrillen betroffen. Das Auftreten erster funktionaler Defizite ist möglich, da die Informationsweiterleitung zum Präfrontalkortex über die limbische Schleife bereits beträchtlich gestört ist. Erste Symptome können jedoch teilweise noch durch Reservekapazitäten kompensiert werden. Stufe III und IV sind das morphologische Gegenstück zu einer beginnenden Alzheimer-Erkrankung (Jellinger, Braak, Braak & Fischer, 1991).

Gegenwärtig findet die Diagnose einer Alzheimer-Erkrankung meistens in den späten Stadien V und VI statt. In Stufe V breiten sich die neuroanatomischen Veränderungen ausgehend von inferior temporalen Bereichen in weite Teile der neokortikalen Assoziationskortex aus. Nur primäre sensorische und motorische Areale sind noch nicht betroffen. In Stufe VI schließlich zeigen sich Alzheimer-spezifische Veränderungen auch in diesen Gebieten. In den letzten beiden Stadien kommt es zu einer sichtbaren kortikalen Atrophie, deutlich erweiterten Ventrikeln und einer messbaren Abnahme des Gehirngewichts. Alle Demenz-Symptome der Alzheimer-Erkrankung sind voll ausgeprägt.

In einer Autopsiestudie an 3508 Gehirnen, die nicht im Vorhinein nach bestimmten Kriterien ausgewählt wurden, konnten Braak und Braak (1997) beobachten, dass die sehr frühen Veränderungen der Stadien I und II schon bei einem Teil relativ junger Personen (25-35 Jahre) nachgewiesen werden konnten. Auf der anderen Seite gab es auch einige Personen in sehr hohem Alter (über 80 Jahre), die keinerlei Anzeichen von Neurofibrillen zeigten. Braak und Braak zogen daraus die Schlussfolgerung, dass die Alzheimer-Erkrankung bereits relativ früh beginnt und sich erst nach einem langen präklinischen Verlauf erste kognitive Symptome manifestieren. Diese unsymptomatische Phase kann nach ihrer Theorie mehrere Jahrzehnte dauern. Dies gründet sich unter anderem auf ihre Annahme, dass betroffene Neuronen erst eine eingeschränkte Funktion zeigen bevor sie im weiteren Verlauf der Erkrankung absterben.

Braak und Braak gehen mit ihren Stadien der Alzheimer-Erkrankung also von einem festgelegten Verlauf der neuroanatomischen Veränderungen aus, die sukzessive die typischen Symptome wie Gedächtnisstörungen, Aphasie und Apraxie hervorrufen. Ihre vielleicht wichtigste Beobachtung ist jedoch der lange präklinische Verlauf noch bevor es zu kognitiven Auffälligkeiten kommt.

1.1.5 Frühdiagnose – Bedeutung und Methoden

Das Thema der Frühdiagnose ist ein zentraler Punkt im Bereich der Alzheimer-Forschung. Zwei Erwägungen spielen hierbei eine Rolle: Zum einen wird sich die Prävalenz der Alzheimer-Erkrankung prognostischen Studien zufolge bis zum Jahr 2050 vervierfachen (Brookmeyer, Johnson, Ziegler-Graham & Arrighi, 2007). Zum anderen würde allein das Verzögern des Krankheitsausbruchs um ein Jahr eine enorme Entlastung der Gesundheitssysteme darstellen (Brookmeyer et al., 2007). Um den Ausbruch der Erkrankung und ihren Verlauf zu verzögern werden zur Zeit viele Strategien intensiv erforscht (Scarpini, Scheltens & Feldman, 2003). Aber auch mit den bereits zur Verfügung stehenden Cholinesteraseinhibitoren und Glutamatantagonisten kann ein Fortschreiten der bereits aufgetretenen Erkrankung verlangsamt werden (Lopez et al., 2002). Es ist anzunehmen, dass auch sie ihre Wirkung am besten entfalten, wenn sie möglichst frühzeitig zum Einsatz kommen, wenn also der Anteil der irreversibel geschädigten Zellen noch minimal ist.

Wie von Braak und Braak (1999) beschrieben, geht dem Ausbruch der Alzheimer-Erkrankung eine lange präklinische Phase ohne deutlich erkennbare Defizite voraus (s. 1.1.4). Hier liegt der Ansatzpunkt der Frühdiagnostik. Sie zielt darauf ab, Personen zu identifizieren, die ein erhöhtes Risiko haben, an Alzheimer zu erkranken.

Ein wichtiges Konstrukt dabei ist die leichte kognitive Beeinträchtigung („mild cognitive impairment“), auch MCI genannt (Flicker, Ferris & Reisberg, 1991). Sie gilt als eine Art Übergangsstadium zwischen kognitiven Veränderungen im Alter und der Alzheimer-Erkrankung. Es treten bereits leichte Gedächtnisdefizite auf, die auch von Angehörigen wahrgenommen werden können, doch es kommt zu keinen Beeinträchtigungen in den Aktivitäten des täglichen Lebens, wie es bei einer Demenz der Fall ist (Petersen et al., 2006). Neben Störungen im Gedächtnis können auch Beeinträchtigungen in Sprache, Aufmerksamkeit und visuell-räumlichen Aufgaben beobachtet werden. Dementsprechend wird die MCI in zwei Unterdiagnosen unterteilt: Eine, bei der ausschließlich Gedächtnisdefizite vorhanden sind, die sogenannte amnestische MCI, und eine, bei der auch leichte Störungen in den anderen Bereichen auftreten. Verlaufsstudien zeigen, dass Personen mit amnestischer MCI mit einer Wahrscheinlichkeit von 10-15 % inner-

halb eines Jahres die Diagnosekriterien einer Alzheimer-Erkrankung erfüllen. Bei Personen ohne kognitive Auffälligkeiten beträgt die Konversionsrate nur 1-2% (Petersen et al., 1999; Ritchie, Artero & Touchon, 2001). Sowohl in neuropsychologischen Testungen, als auch in funktionellen Bildgebungsstudien finden sich Unterschiede zwischen gesunden Kontrollen und MCI auf der einen und zwischen MCI und Patienten mit Alzheimer-Erkrankung auf der anderen Seite (Kalbe et al., 2004; Mosconi et al., 2007).

Die Suche nach einer verlässlichen Frühdiagnosemöglichkeit von MCI und Alzheimer-Erkrankung findet in drei Bereichen statt (DeKosky & Marek, 2003): Erstens gilt es herauszufinden, welche neuropsychologischen Tests besonders geeignet dafür sind, die Entwicklung kognitiver Beeinträchtigungen vorherzusagen oder spezielle Verfahren zu entwickeln. Zweitens zielt die strukturelle und funktionelle Bildgebung (MRT, PET, SPECT, NIRS) darauf ab, möglichst früh zentralnervöse Veränderungen sichtbar machen zu können. Drittens gilt die Aufmerksamkeit verschiedenen Biomarkern, wie etwa der Konzentration der Proteine Amyloid-beta 42 (A β 42) und Tau in der Cerebrospinalflüssigkeit, um eine AD-Diagnose absichern zu können.

Es ist unwahrscheinlich, dass eine ausreichend sichere Identifizierung von krankheitsbedingten Veränderungen im Frühstadium der Alzheimer-Erkrankung von einem einzigen Testverfahren geleistet werden kann (DeKosky, 2003). Vielmehr gilt eine Kombination verschiedener Tests aus Neuropsychologie, Bildgebung und Biomarkern als vielversprechend (Mosconi et al., 2007).

Die vorliegende Studie beschäftigt sich mit einer Verlaufsuntersuchung an Alzheimer-Patienten und gesunden Kontrollen mit besonderem Augenmerk auf kortikalen funktionellen Unterschieden. Diese werden mit der Nahinfrarotspektroskopie erfasst, die im Folgenden kurz vorgestellt wird.

1.2. Die funktionelle Nahinfrarotspektroskopie (fNIRS)

1.2.1 fNIRS – ein optisches Verfahren zur Messung kortikaler Aktivität

Die Methode der fNIRS basiert auf zwei Prinzipien: Der *neurovaskulären Kopplung* und dem *optischen Fenster* (Strangman, Boas & Sutton, 2002). Neuronale Aktivität geht räumlich und zeitlich mit einer Veränderung des zerebralen Blut-

flusses und Unterschieden in der Sauerstoffsättigung des Blutes einher. Dieser Zusammenhang wird als neurovaskuläre Kopplung bezeichnet (Logothetis & Wandell, 2004). Durch den gesteigerten Sauerstoffbedarf aktiver Neurone nimmt der Blutfluss mit einer kurzen zeitlichen Verzögerung in aktiven Gehirnregionen zu. Dieser Anstieg des lokalen Blutflusses übersteigt dabei jedoch den erforderlichen Sauerstoffbedarf, so dass es zu einer kurzzeitigen Hyperperfusion mit sauerstoffreichem bzw. oxygeniertem Blut (O_2Hb) kommt (Buxton, Uludag, Dubowitz & Liu, 2004). Zeitgleich zu der verstärkten Oxygenierung kann ein Abfall des sauerstoffarmen oder deoxygenierten Blutes (HHb) beobachtet werden. Nach einigen Sekunden erreichen die Konzentrationsveränderungen der Chromophore O_2Hb und HHb einen Scheitelpunkt und kehren wiederum nach wenigen Sekunden auf ihr Ausgangsniveau zurück. Diese typische Kurve im Rahmen der neurovaskulären Kopplung wird auch als hämodynamische Antwort bezeichnet. Sie kann sowohl in ihrem Scheitelpunkt als auch in ihrer Gesamtdauer innerhalb einer Person (Fox, Snyder, Zacks & Raichle, 2006) und zwischen verschiedenen Personen variieren (Huppert, Hoge, Diamond, Franceschini & Boas, 2006). Auch das Alter kann einen Einfluss auf die hämodynamische Antwort und die sie beschreibenden Parameter (Startpunkt, Zeit bis zum Erreichen des Maximums und Halbwertsbreite) haben (D'Esposito, Deouell & Gazzaley, 2003; Schroeter, Zysset, Kruggel & von Cramon, 2003). Auch zwischen den Chromophoren kann sich die hämodynamische Antwort unterscheiden. So wurden bis zu 2 Sekunden Verzögerung für HHb berichtet (Huppert et al., 2006).

Im nahinfraroten Wellenlängenbereich von 650 bis 950 nm besitzt Licht die Eigenschaft, optisches Gewebe mit nur geringer Absorption durchdringen zu können (Obrig & Villringer, 2003). Dieser Wellenlängenbereich wird daher als optisches Fenster bezeichnet. Oxygeniertes und deoxygeniertes Hämoglobin sind in diesem Wellenlängenbereich die beiden Chromophoren mit den größten Absorptionskoeffizienten. Diese Tatsache macht sich die fNIRS zunutze.

Zur Messung werden optische Dioden, sogenannte Optoden, auf dem Kopf angebracht, die Licht aus dem nahinfraroten Bereich senden (Emitter) oder empfangen (Detektoren). Das Licht durchdringt Kopfhaut, Schädelknochen und Spinalflüssigkeit und wird hauptsächlich von den im Gehirngewebe vorhandenen

Chromophoren O_2Hb und HHb absorbiert. Nach einem bananenförmigen Verlauf durch das Gewebe (s. Abbildung 2) wird das Restlicht vom Detektor aufgefangen. Durch eine Modifikation des Lambert-Beer-Gesetzes (Obrig et al., 2000) wird aus dem Zusammenhang zwischen Intensitätsschwächung, Konzentration, Extinktionskoeffizient, Optodenabstand und dem differentiellen Pfadlängenfaktor bei einer bestimmten Wellenlänge, die Konzentrationsänderung der Chromophore berechnet. Dabei wird angenommen, dass die Streuung im Gewebe und der Pfadlängenfaktor während der Messung konstant bleiben.

Für jedes Emitter-Detektor-Paar ergibt sich ein Messkanal. Multikanalsysteme erlauben die simultane Messung größerer Gehirnareale. Die Optoden befinden sich dabei in Plastikhalterungen, sogenannten Probesets, die mit elastischen Bändern oder Stoffhauben am Kopf befestigt werden können.

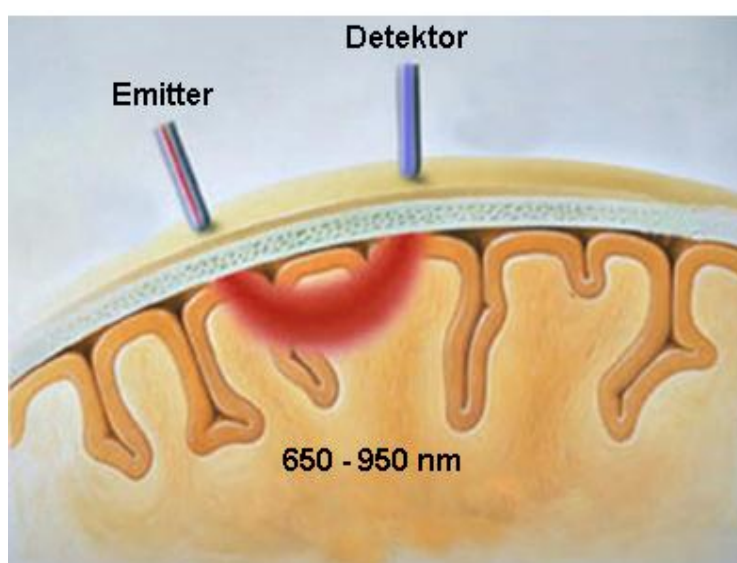


Abbildung 2 : Verlauf des nahinfraroten Lichts durch Kopfhaut, Knochen und Kortex. Abgeändert nach Bunce et al. (2006)

Gewöhnlich erfolgt die Orientierung des Probesets anhand von Elektrodenpositionen des internationalen 10-20 Systems (Jasper, 1958). Diese machen auch ohne neuroanatomische Aufnahmen eine grobe Zuordnung zu gemessenen Hirnarealen möglich (Okamoto, Dan, Sakamoto, et al., 2004).

So wie fMRT also die lokalen Oxygenierungsveränderungen aufgrund der magnetischen Eigenschaften des Hämoglobins misst, stützt fNIRS sich dabei auf die optischen Eigenschaften von O₂Hb und HHb. Allerdings lässt sich auf diese Weise nur die äußerste Kortexschicht untersuchen (Hoshi, 2007). Dies liegt an der relativ geringen Eindringtiefe des nahinfraroten Lichts von etwa 2 cm von der Kopfhaut aus gemessen (Ferrari, Mottola & Quaresima, 2004). Außerdem besitzt fNIRS im Vergleich zur fMRT eine geringere räumliche Auflösung, da der erforderliche Mindestabstand der Optoden im Zentimeterbereich liegt.

Die fNIRS stellt somit ein Mittelmaß zwischen der räumlich überlegenen aber zeitlich langsameren Auflösung der fMRT und dem räumlich ungenauen aber zeitlich hochauflösenden EEG dar (Strangman, Boas, et al., 2002). Weitere Vorteile der fNIRS liegen in der Untersuchungssituation. Sie ermöglicht der Versuchsperson eine aufrechte Sitzposition, ohne eine Kopffixierung oder das Liegen in einer engen Röhre. Auch akustische Paradigmen können ohne Probleme durchgeführt werden, da es zu keiner lauten Geräuschentwicklung wie bei der fMRT kommt. Dadurch kann eine Messung unter wesentlich natürlicheren Umständen stattfinden als bei anderen bildgebenden Verfahren, was sich positiv auf ihre Validität auswirkt (Suzuki et al., 2004). Die fNIRS ist weniger anfällig für Bewegungsartefakte als EEG wodurch auch sprachliche Aufgaben bearbeitet werden können (Fallgatter, Ehli, Wagener, Michel & Herrmann, 2004; Okamoto, Dan, Sakamoto, et al., 2004; Suto, Fukuda, Ito, Uehara & Mikuni, 2004). Hierbei sollten allerdings Oxygenierungsveränderungen vorsichtig interpretiert werden, die in Kanälen über dem Muskel temporalis liegen, da sie durch die Muskelaktivität während des Sprechens beeinflusst werden können (Scheckmann, Ehli, Plichta & Fallgatter, 2010).

Es gibt zahlreiche Belege dafür, dass die fNIRS valide die Veränderungen von O₂Hb und HHb im Kortex erfassen kann. Zum einen zeigen sich typische Aktivierungen über primären visuellen und motorischen Arealen nach entsprechender Stimulation (Jasdzewski et al., 2003; Plichta, Herrmann, Ehli, et al., 2006). Zum anderen wurden in Kombinationsstudien mit anderen neurophysiologischen Untersuchungsmethoden hohe Korrelationen zwischen den gemessenen Zielparametern beobachtet. Dies gilt sowohl für ereigniskorrelierte Potentiale (Horovitz & Gore, 2004; Kennan et al., 2002) als auch für fMRT (Kleinschmidt

et al., 1996; Mehagnoul-Schipper et al., 2002; Okamoto, Dan, Shimizu, et al., 2004; Strangman, Culver, Thompson & Boas, 2002; Toronov et al., 2001) und PET (Obrig & Villringer, 2003).

Auch die Frage, welcher der mit fNIRS erhobenen Parameter (O_2Hb , HHb oder gesamtes Hb) am besten zur Interpretation funktioneller Aktivierungen geeignet ist, ist noch nicht vollständig geklärt. Wichtige Beobachtungen hierbei sind quantitativ größere Veränderungen des O_2Hb (Ehlis, Herrmann, Wagener & Fallgatter, 2005; Plichta et al., 2007), spezifischere räumliche Verteilungsmuster von HHb (Plichta et al., 2007) und geringere statistische Power für HHb (Schecklmann et al., 2007). Auch Korrelationen mit der mittels fMRT in Kombinationsstudien gemessenen BOLD-Antwort geben mal O_2Hb (Strangman, Culver, et al., 2002), mal HHb den Vorzug (Huppert et al., 2006; Mehagnoul-Schipper et al., 2002).

Als nicht-invasive Messmethode kortikaler Oxygenierungsveränderungen bietet die fNIRS somit vor allem Vorteile in Hinblick auf die Untersuchungssituation und die Möglichkeit, auch Stichproben zu erheben, die mit anderen neurophysiologischen Methoden nicht ohne Probleme für Forschungszwecke untersucht werden können. Beispiele hierfür wären Personen mit Implantaten (z. B. Cochlea-Implantat), Kinder oder psychiatrische Patienten. Auch die Möglichkeit zur Durchführung akustischer Paradigmen ist ein großer Vorteil.

1.2.2 fNIRS in der neurophysiologischen Forschung

Seit Jöbsis (1977) zum ersten Mal die in-vivo Messung der Veränderung der Oxygenierungsparameter im menschlichen Gehirn mit nahinfrarotem Licht beschrieb, entwickelte sich die fNIRS zu einer immer häufiger angewendeten Methode zur Untersuchung kortikaler Prozesse. War die räumliche Auflösung zunächst auf die Messung eines Kanals mit einem Emitter und einem Detektor beschränkt (Kato, Kamei, Takashima & Ozaki, 1993), stehen heute Systeme mit bis zu 40 Emittern und 40 Detektoren zur Verfügung, welche nahezu die gesamte Schädeloberfläche abdecken können (Koizumi et al., 2003).

Das Spektrum der durchgeführten Studien reicht von der Untersuchung basaler Aktivierungen in primären Kortexarealen (Plichta, Herrmann, Ehlis, et al., 2006; Sato et al., 2006) bis zu komplexen kognitiven Paradigmen (Übersicht in

Hoshi, 2007). Darunter befinden sich auch Aufgaben wie Wortflüssigkeit (z.B. Herrmann, Ehlis, Scheuerpflug, & Fallgatter, 2005; Quaresima et al., 2005) visuell-räumlicher Informationsverarbeitung (Herrmann, Ehlis, Wagener, Jacob & Fallgatter, 2005; Shimoda, Takeda, Imai, Kaneko & Kato, 2008) und zentralnervösen Filtermechanismen (Ehlis et al., 2009), die in der vorliegenden Arbeit untersucht werden.

Die fNIRS findet jedoch nicht nur Anwendung in der Untersuchung der Gehirnfunktionen gesunder Kontrollpersonen. Ein großer Teil der fNIRS Forschung beschäftigt sich mit verschiedensten psychiatrischen Erkrankungsbildern und mit ihnen einhergehenden Veränderungen zentralnervöser Prozesse. Zu den untersuchten psychiatrischen Diagnosen gehören unter anderem Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis (z.B. Ehlis, Herrmann, Plichta, & Fallgatter, 2007; Kubota et al., 2005), Depression (z.B. Matsuo et al., 2005; Suto, et al., 2004), ADHS (z.B. Schecklmann et al., 2008, 2010) und Demenz (z.B. Herrmann, Langer, Jacob, Ehlis, & Fallgatter, 2008; Hock et al., 1996; s. auch 1.3).

Weitere Anwendungsbereiche der fNIRS sind das Monitoring zentralnervöser Veränderungen in Studien, die sich mit der Wirkung von Medikamenten (z.B. Richter, Herrmann, Ehlis, Plichta, & Fallgatter, 2007) oder repetitiver transkranieller Magnetstimulation beschäftigen (Dresler et al., 2009; Hada, Abo, Kaminaga & Mikami, 2006). Auch der Einfluss genetischer Varianten auf die Gehirnaktivierung während unterschiedlicher Paradigmen wurde bereits mit fNIRS untersucht (Hahn et al., 2010; Reif et al., 2011). Außerdem bestehen Bestrebungen, die fNIRS Aktivierung während einer Wortflüssigkeitsaufgabe zur Diagnose von Depression und bipolaren Störungen zu etablieren (Cyranoski, 2011).

Die fNIRS hat sich also seit ihrer Einführung vor über 30 Jahren als vielseitiges, ökonomisches und valides Messverfahren funktionaler kortikale Prozesse in den Neurowissenschaften etabliert. Als Konkurrent zu aufwändigeren Verfahren wie fMRT und PET findet sie gerade in der psychiatrischen Forschung immer zahlreichere Anwendungsgebiete.

1.2.3 Reliabilität der fNIRS

Ein wichtiger Aspekt bei der Durchführung von NIRS Untersuchungen ist die Frage nach der Reliabilität. Von besonderer Bedeutung für die vorliegende Studie ist dabei vor allem die Reproduzierbarkeit der funktionellen NIRS-Aktivierung über mehrere Messzeitpunkte hinweg. Innerhalb einer Sitzung konnten Zhang et al. (2011) während einer Messung des Ruhenetzwerkes an 16 jungen gesunden Versuchspersonen eine gute Reproduzierbarkeit aller NIRS-Parameter (O_2Hb , HHb und totales Hämoglobin) beobachten. Dies galt sowohl für das ganze Probeset (52 Kanäle) als auch für Cluster aus mehreren Kanälen. Weniger gut war die beobachtete Reliabilität für einzelne Kanäle. Ähnliches zeigte sich auch bei einer Wiederholungsmessung nach 5-8 Tagen. Untersucht wurden die Reproduzierbarkeit der Lokalisation der Aktivierung und die Stärke der Aktivierung. Eine Studie an nur fünf Probanden von Watanabe et al. (2003) verwendete mehrere Paradigmen im Blockdesign während 24 NIRS-Kanäle abgeleitet wurden: Eine semantische Wortflüssigkeitsaufgabe, einen Design-Fluency-Test und Hyperventilation. Die durch eine wiederholte Messung erhobene Retest-Reliabilität ist nach ihren Angaben ausreichend um die Anwendung der fNIRS für die Untersuchung kognitiver Paradigmen zu rechtfertigen. Allerdings unterschied sich das Wiederholungsintervall beträchtlich zwischen den einzelnen Versuchspersonen (zwischen 13 und 462 Tagen). Ebenfalls mit einer Wortflüssigkeitsaufgabe beschäftigten sich Schecklmann, Ehlig, Plichta und Fallgatter (2008) sowie Kono et al. (2007). Letztere analysierten die Veränderungen des NIRS-Signals während einer semantischen Wortflüssigkeitsaufgabe bei 12 männlichen Probanden über dem Präfrontalkortex an vier aufeinander folgenden Messzeitpunkten im Abstand von je einer Woche. Auch sie berichteten eine hohe Reproduzierbarkeit der Aktivierungsstärke über die Zeit hinweg, sowohl in allen 24 Kanälen als auch in den „regions of interest“ (ROI). Die Anzahl der aktiven Kanäle veränderte sich nicht zwischen den Messzeitpunkten. Auch der zeitliche Verlauf der Aktivierung stellte sich als hinreichend reliabel heraus. Schecklmann, Ehlig, Plichta und Fallgatter (2008) untersuchten die Retest-Reliabilität der fNIRS während einer semantischen und einer phonologischen Wortflüssigkeitsaufgabe an 15 Versuchspersonen. Die Wiederholungsmessungen

fanden nach 3 Wochen und einem Jahr statt. Selbst nach einem Jahr zeigte sich eine hohe Reliabilität in Bezug auf Lokalisation, Stärke und Verlauf der Aktivierung auf Gruppen- und Clusterebene.

Mit der Reproduzierbarkeit der funktionellen Aktivierung basaler kortikaler Prozesse beschäftigten sich die folgenden drei Studien. Sato et al. (2006) und Plichta et al. (2007) untersuchten die NIRS-Aktivierung über Bereichen des Motorkortex während einer Fingertapping-Aufgabe. Der Abstand zwischen den beiden Messungen betrug dabei 6 Monate bzw. 3 Wochen. Sato et al. (2006) richteten ihr Augenmerk dabei nicht auf die gemittelte Aktivierung einer Gruppe sondern verglichen jede Versuchsperson mit sich selbst. Dabei zeigte sich eine bedeutsame Variabilität der Amplituden, jedoch eine stabile räumliche Verteilung der Aktivierung. Des Weiteren konnten hohe Korrelationen ($> .80$) für den Zeitverlauf der NIRS-Aktivierung zu beiden Messzeitpunkten beobachtet werden. Mit einem event-related Design ließen sich bei Plichta et al. (2007) auf Gruppenebene (12 Versuchspersonen) bis zu 89% der Aktivierungsstärke und -lokalisierung replizieren. Zusätzlich beschrieben sie für die Gruppe vergleichbare Amplituden zwischen den beiden Sitzungen. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen Plichta et al. (2006) bei der Untersuchung der visuell evozierten NIRS-Aktivierung im occipitalen Kortex bei der Darbietung eines flackernden Schachbrettmusters. Auch hier berichteten sie eine hohe Replizierbarkeit von bis zu 96% der mit fNIRS gemessenen Aktivierung auf räumlicher und quantitativer Ebene für eine Gruppe von 12 Probanden. Die Effektstärken für einzelne Personen lagen auch hier nur im mittleren Bereich.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich sowohl für O_2Hb als auch für HHb die mit fNIRS erhobenen Aktivierungsparameter (Amplitude, räumliche Verteilung und Zeitverlauf) auf Gruppenebene gut replizieren lassen, sowohl für sensorisch/motorische als auch für kognitive Paradigmen. Dies gilt selbst über den Zeitraum eines Jahres hinweg. Die oben erwähnten Studien finden durchgängig bessere Effekte für Kanalcluster als für einzelne Kanäle. Außerdem raten sie dazu, sich bei der Veränderung von NIRS-Signalen über die Zeit auf die Betrachtung von Gruppenmittelwerten zu beschränken, da diese durchwegs reliabler ausfielen als die Betrachtung von Einzelwerten.

1.3 Die Alzheimer-Erkrankung in der funktionellen Gehirnforschung

Die unterschiedlichen Methoden der funktionellen Bildgebung (fMRT, PET, NIRS) gelten als besonders vielversprechend, wenn es um die Entwicklung von Frühdiagnoseverfahren und Grundlagenforschung im Bereich der Alzheimer-Erkrankung geht (Mosconi et al., 2007). Dabei müssen jedoch auch funktionelle Veränderungen betrachtet werden, die durch die Alterung des Gehirns an sich entstehen. Anschließend werden Befunde in den drei Bereichen berichtet, mit denen sich die vorliegende Arbeit beschäftigt: Dies sind zum einen exekutive Funktionen anhand der Wortflüssigkeitsaufgabe, zum anderen die visuell-räumliche Orientierung und schließlich zentralnervöse Filtermechanismen als Marker fortwährender Aufmerksamkeit.

1.3.1 Funktionelle Unterschiede – Altern oder Alzheimer?

Neben altersbedingten Unterschieden im strukturellen Bereich, wie etwa einem verringerten Volumen des gesamten Gehirns (Raz et al., 1997) oder des frontalen Kortex (Tisserand et al., 2002), können mit den verschiedenen Bildgebungsverfahren auch funktionelle Veränderungen der Gehirnaktivierung mit zunehmendem Alter beobachtet werden.

Zahlreiche Studien mit fMRT, die Unterschiede zwischen jüngeren und älteren Versuchspersonen untersuchten, berichten durchgängig von zwei grundlegenden Befunden: Die funktionelle Aktivierung bei älteren Personen scheint sowohl geringer als auch weniger spezifisch zu sein. Vor allem eine abgeschwächte Lateralisierung der Hemisphären wird immer wieder berichtet (Überblick in Minati, Grisoli, & Bruzzone, 2007). Anhand dieser Ergebnisse entwickelte Cabeza (2002) ein Modell für die reduzierte Lateralisierung mit zunehmendem Alter, das er HAROLD-Modell (Hemispheric Asymmetry Reduction in Older Adults) nannte. Sein Ziel ist es, die Auswirkungen des Alterns auf die Gehirnaktivierung während kognitiver Aufgaben zu beschreiben. Er konzentriert sich dabei vor allem auf den Präfrontalkortex und postuliert, dass dort die beobachtete Aktivierung bei älteren Versuchspersonen unter gleichen Bedingungen weniger lateralisiert ist als bei jungen Erwachsenen. Als Beispiel führt er Studien mit fMRT zu episodischem und semantischem Gedächtnis sowie zu Arbeitsgedächtnis, Wahr-

nehmung und Inhibition an, die das Modell unterstützen (Übersicht in Cabeza, 2002).

Ungeklärt bleibt die Frage, wie sich das beschriebene Phänomen erklären lässt. Auf der einen Seite könnte es sich um einen Kompensationsmechanismus handeln, bei dem der Vorteil, zusätzliche Gehirnregionen zu aktivieren den Nachteil des langsamen Informationsflusses zwischen den beiden Hemisphären überwiegt. Nach Belger und Banich (1998) gilt das besonders für komplexe Aufgaben. Außerdem wurde bereits beobachtet, dass ältere Versuchspersonen, die beide Hemisphären aktivierten, bessere Leistungen in einer Reiz-Vergleichsaufgabe zeigten im Vergleich zu solchen, die noch eine lateralisierte Aktivierung zeigten (Reuter-Lorenz, Stanczak & Miller, 1999). Auf der anderen Seite kann die aufgehobene Lateralisierung auch Ausdruck eines Dedifferenzierungsprozesses sein. Dafür sprechen vor allem Befunde aus dem sensorischen Bereich, wo sich zum Beispiel in Arealen, die bei jungen Erwachsenen auf spezifische Reize reagieren, bei älteren Erwachsenen eine breitgefächerte Aktivierung zeigt (Park et al., 2004). Des Weiteren wurde beobachtet, dass Aktivierungen auf verschiedene kognitive Aufgaben mit dem Alter immer stärker miteinander korrelieren (Grady, 2002).

Auch mit fNIRS wurden bereits Unterschiede zwischen jüngeren und älteren gesunden Versuchspersonen beschrieben. In einer Kombinationsstudie mit fMRT untersuchten Mehagnoul-Schipper et al. (2002) die Veränderungen von HHb während einer Fingertapping-Aufgabe bei sechs jüngeren Probanden mit einem Durchschnittsalter von 35 Jahren und bei fünf älteren Probanden mit einem Durchschnittsalter von 73 Jahren. Im Vergleich zu den jüngeren Versuchspersonen zeigte sich mit fNIRS ein geringerer Abfall des deoxygenierten Hämoglobins über dem kontralateralen Motorkortex der älteren Gruppe. Dies ging mit weniger aktivierten Voxeln in den fMRT Daten einher. Die Autoren folgern daraus, dass sich die kortikale Oxygenierungsantwort, die auf die Gehirnaktivierung folgt, mit dem Alter verändert.

Zu einem ähnlichen Schluss kommen auch Schroeter et al. (2003), die jeweils 14 jüngere und 14 ältere Versuchspersonen mit fNIRS während einer klassischen Stroop-Aufgabe an fünf verschiedenen Elektrodenpositionen des 10/20 Systems untersuchten. In beiden Gruppen konnte in der inkongruenten Bedingung dabei

eine starke Aktivierung des lateralen Präfrontalkortex beobachtet werden. Dieser Interferenzeffekt zeigte sich bei jungen Versuchspersonen an allen sechs Optodenpositionen über dem präfrontalen Kortex, bei älteren Versuchspersonen jedoch nur an vier davon. Zusätzlich fiel die mit fNIRS gemessene hämodynamische Antwort über dem präfrontalen Kortex für die ältere Gruppe durchwegs geringer aus als bei jüngeren Probanden. Über dem primären motorischen Kortex konnte dieser Unterschied jedoch nicht gefunden werden. Die Autoren schlussfolgern, dass die reduzierte aufgabenbezogene Oxygenierungsantwort bei älteren Versuchspersonen in Assoziationsarealen durchaus vorhanden ist, jedoch ein spezifisches Phänomen darstellt und nicht global das ganze Gehirn betrifft.

Eine ganze Reihe von fNIRS Untersuchungen konnte neben schwächeren Aktivierungen außerdem eine verringerte Lateralisierung der Aktivierung im präfrontalen Kortex mit zunehmendem Alter beobachten, die mit dem HAROLD-Modell und fMRT Befunden im Einklang steht. Zu den durchgeführten Paradigmen zählen Wortflüssigkeitsaufgaben (Herrmann, Walter, Ehlis & Fallgatter, 2006; Kameyama, Fukuda, Uehara & Mikuni, 2004), Rechenaufgaben (Hock et al., 1995), Aufgaben zum Arbeitsgedächtnis (Kwee & Nakada, 2003) und die Beurteilung richtiger und falscher Syllogismen (Tsujii, Okada & Watanabe, 2010). In allen Fällen ging der Verlust der Lateralisierung nicht mit einem generellen Abfall der Aktivierung an sich einher, sondern mit der zusätzlichen Aktivierung kontralateraler Strukturen.

In Übereinstimmung mit den bisher dargestellten Befunden zeigen viele PET-Studien eine Abnahme des regionalen Blutflusses mit zunehmendem Alter (Überblick in Person und Nyber, 2006) bei zahlreichen kognitiven Paradigmen. Nicht nur mit bildgebenden Verfahren, auch mit neurophysiologischen Methoden wie EEG und MEG wurden bereits zahlreiche altersbedingte Veränderungen beschrieben. Im Spontan-EEG kommt es mit dem Alter zu einer allgemeinen Verlangsamung durch die Abnahme des Alpha-Rhythmus (8-13 Hz) und die Zunahme von Delta- (2-4 Hz) und Theta-Frequenzen (4-8 Hz). (Überblick in (Rossini, Rossi, Babiloni & Polich, 2007)). Abgesehen davon finden sich auch bei ereigniskorrelierten Potentialen unterschiedliche Hinweise auf altersbedingte Unterschiede. Sowohl bei einfachen visuellen und akustischen als auch bei auf-

merksamkeitsmodulierten Potentialen konnten Veränderungen mit zunehmendem Lebensalter festgestellt werden (Ceponiene, Westerfield, Torki & Townsend, 2008; Kok, 2000). Die Befundlage ist hierbei äußerst heterogen. Einige Studien berichten verlängerte, andere verkürzte Latenzen, ebenso wie eine Zu- oder Abnahme der Amplituden vom untersuchten Bereich und der betrachteten Komponente abhängt.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass auch unabhängig von dementiellen Entwicklungen funktionelle Unterschiede zwischen jungen und älteren Versuchspersonen mit fMRT, fNIRS, PET und EEG beobachtet werden können. Am auffälligsten ist hierbei eine verminderte Lateralisierung sonst lateralisierte Prozesse, die vor allem in präfrontalen Bereichen deutlich sichtbar sind. Im Folgenden werden Befunde beschrieben, die sich auf die Alzheimer-Erkrankung und die für die vorliegende Studie relevanten Funktionsbereiche beziehen.

1.3.2 Wortflüssigkeit und exekutive Funktionen

Der Wortflüssigkeitstest findet vielfach Anwendung in neuropsychologischen Testbatterien um exekutive Funktionen und sprachliche Fähigkeiten zu testen (Taler & Phillips, 2008). Die Aufgabe besteht dabei darin, in einer begrenzten Zeitspanne so viele Wörter wie möglich zu nennen, die bestimmten Kriterien entsprechen. Diese richten sich in der phonologischen Bedingung nach dem Anfangsbuchstaben des Wortes (z.B. Wörter, die mit „F“ beginnen) und in der semantischen Bedingung nach der Zugehörigkeit zu einer bestimmten Kategorie (z.B. „Tiere“). Beide Versionen sind gut dafür geeignet exekutive Funktionen zu untersuchen, da mehrere kognitive Prozesse dabei gleichzeitig ablaufen. Zum einen müssen Versuchspersonen bestimmte Wörter aus ihrem Gedächtnis abrufen und Antworten geben. Gleichzeitig müssen bereits gegebene Antworten im Gedächtnis behalten werden um Wiederholungen zu vermeiden und falsche Antworten unterdrückt werden (Henry, Crawford & Phillips, 2004). Während beide Versionen des Wortflüssigkeitstests exekutive Kontrollfunktionen beanspruchen, kommt bei der semantischen Variante zusätzlich das semantische Gedächtnis mit ins Spiel.

Auf zentralnervöser Ebene stellt vor allem der Frontalkortex eine kritische Struktur für die Leistung in der Wortflüssigkeitsaufgabe dar (Cabeza & Nyberg,

2000). Er ist dabei Teil eines Netzwerks, in dem in zahlreichen bildgebenden Studien Aktivierungen beobachtet werden konnten. Es beinhaltet bei jungen gesunden Versuchspersonen den linken Präfronalkortex, vor allem den dorsolateralen Bereich und das Broca-Areal, sowie prämotorische und supplementäre Motorareale und temporale Bereiche (Cabeza & Nyberg, 2000).

Um Veränderungen dieses Netzwerks mit dem Alter zu untersuchen führten Meinzer et al. (2009) eine fMRT-Studie mit jüngeren und älteren Versuchspersonen während einer phonologischen und einer semantischen Wortflüssigkeitsaufgabe durch. Während sie in der phonologischen Bedingung weder für die Gehirnaktivierung noch für die Leistung Gruppenunterschiede zeigten, nannten ältere Probanden in der semantischen Bedingung deutlich weniger Worte als jüngere. Dies ging mit einer gesteigerten bilateralen Aktivierung in frontalen Regionen einher, die negativ mit der Anzahl korrekt genannter Wörter korrelierte. Je weniger lateralisiert die Beteiligung des frontalen Kortex also ausfiel, desto schlechter schnitten die Versuchspersonen auf der Verhaltensebene ab.

Bei gleichen Ergebnissen im Bezug auf die Leistung beobachteten Herrman et al. (2006) mit fNIRS im Vergleich eine generell schwächere frontale Aktivierung bei älteren Versuchspersonen während der Buchstabenversion der Wortflüssigkeitsaufgabe. Die abgeschwächte Lateralisierung konnte jedoch auch hier bestätigt werden.

Im Bereich der fNIRS-Literatur zählt der Wortflüssigkeitstest zu den am häufigsten durchgeführten Paradigmen (Ehlis et al., 2007; Herrmann, Ehlis & Fallgatter, 2003, 2004; Herrmann, Ehlis, Scheuerpflug, et al., 2005; Herrmann et al., 2006; Kameyama et al., 2006; Matsuo, Kato & Kato, 2002; Matsuo, Kato, Fukuda & Kato, 2000; Matsuo et al., 2005; Matsuo, Watanabe, Onodera, Kato & Kato, 2004; Schecklmann et al., 2007; Schecklmann, Ehlis, Plichta & Fallgatter, 2008; Schecklmann, Ehlis, et al., 2010; Schecklmann, Ehlis, Plichta, Romanos, et al., 2008; Suto et al., 2004), sowohl an gesunden Kontrollpersonen als auch an psychiatrischen Patienten. Dies liegt unter anderem an der Untersuchungssituation, die im Gegensatz zu fMRT und EEG das Sprechen des Probanden erlaubt (s. 1.2.1). Auch berichten alle Studien durchgängig von Aktivierungen in frontalen und temporalen Bereichen, die mit den in fMRT-Untersuchungen beschriebenen Arealen übereinstimmen (Fu et al., 2002; Meinzer et al., 2009).

Defizite in phonologischen und semantischen Wortflüssigkeitsaufgaben bei Patienten mit Alzheimer-Erkrankung sind gut belegt. In einer Meta-Analyse über 153 Studien fanden Henry et al. (2004) nur zwei Untersuchungen, in denen sich keine Unterschiede zwischen Patienten und gleichaltrigen Kontrollen feststellen ließen. Das Defizit war dabei für den semantischen Wortflüssigkeitstest durchgängig stärker ausgeprägt als für die phonologische Version. Die Autoren führen dies auf eine Störung des semantischen Gedächtnisses zurück, das bei Alzheimer-Patienten auftritt und in der semantischen Version zusätzlich zu den beschriebenen exekutiven Funktionen benötigt wird.

Aufgrund der geschilderten Befunde besitzt die semantische Version des Wortflüssigkeitstests auch einen hohen diagnostischen Nutzen in Bezug auf die Alzheimer-Erkrankung (Taler & Phillips, 2008). Sie ist in vielen neuropsychologischen Testbatterien zur Erfassung kognitiver Defizite im Zusammenhang mit Demenzen enthalten (z.B. CERAD, DemTect; s.2.3.8). In einer Studie von Monsch et al. (1992) unterschied die semantische Wortflüssigkeitsaufgabe mit einer Sensitivität von 100 % und einer Spezifität von 92,5 % zwischen Patienten mit Alzheimer-Erkrankung und gleichaltrigen gesunden Kontrollen. Die Anzahl der genannten Wörter verringert sich außerdem deutlich im Laufe der Erkrankung (Perry, Watson & Hodges, 2000), weswegen der Wortflüssigkeitstest auch in vielen prognostischen Studien zur Anwendung kommt (s. 1.4.1).

Aus diesen Gründen wurde die kortikale Aktivierung von Patienten mit Alzheimer-Erkrankung während der Wortflüssigkeitsaufgabe bereits in einer ganzen Reihe von Studien mit fNIRS untersucht.

Hock et al. (1997) führten zwei Experimente durch, in denen sie die Konzentrationsveränderungen des totalen, oxygenierten und deoxygenierten Hämoglobins während einer Wortflüssigkeitsaufgabe zwischen AD-Patienten und gesunden älteren Kontrollen verglichen. In der ersten Studie beobachteten sie ausschließlich den linken superioren Parietalkortex mit einem NIRS-Kanal orientiert an der Elektrodenposition P3. Die Aufgabe bestand aus einem zweiminütigen phonologischen Wortflüssigkeitstest, in dem durchgehend Wörter mit zwei bestimmten Anfangsbuchstaben genannt werden sollten, eine Minute für jeden Buchstaben. Patienten mit Alzheimer-Erkrankung zeigten während der Aktivierungsphase einen deutlichen Abfall des totalen und oxygenierten Hämoglobins,

das bei Kontrollen eher anstieg. Um zu prüfen ob es sich hierbei um einen für die Gehirnregion spezifischen oder um einen globalen Effekt im Rahmen der Alzheimer-Erkrankung handelt, wurde die Gehirnaktivierung in einer zweiten Untersuchung mit zwei Kanälen aufgezeichnet. Einer befand sich wie zuvor über dem linken superioren Parietalkortex, der andere über dem linken Präfrontalkortex, oberhalb von Fp1. Während der gleichen Aufgabe wie in Experiment 1 konnte bei gesunden Kontrollen ein Anstieg des Gesamt-Hämoglobins in beiden Kortexregionen beobachtet werden. Alzheimer-Patienten zeigten den bereits beschriebenen Abfall im parietalen, jedoch nicht im frontalen Bereich. Hier unterschied sich die mit fNIRS aufgezeichnete Gehirnaktivierung nicht zwischen den beiden Gruppen. Allerdings fanden Hock et al. (1997) für Patienten einen positiven Zusammenhang zwischen der Durchblutungsveränderung in den beiden Kortexbereichen. Bei Patienten, die parietal einen Abfall zeigten, konnte dies auch frontal festgestellt werden. Bei Kontrollen verhielten sich die beiden Werte unabhängig voneinander. Die Autoren erklären dies mit Kompensationsversuchen, stellen jedoch fest, dass sich mit ihrer Methode regional-spezifische Effekte nicht von globalen Effekten trennen lassen.

Ebenfalls mit zwei fNIRS-Kanälen untersuchten Fallgatter et al. (1997) sowohl die Gehirnaktivierung von Alzheimer-Patienten und jungen Kontrollen während der Wortflüssigkeitsaufgabe, als auch die Grundoxygenierung vor der Aufgabe. Die beiden Kanäle wurden dabei beidseitig über dem Präfrontalkortex platziert. Neben der phonologischen Version (A, F, S) benutzten sie auch die semantische (Tiere, Früchte, Blumen). Die Aktivierungsphase dauerte pro Version drei Minuten. Im Vergleich zu gesunden Kontrollen zeigte sich bei Patienten mit Alzheimer-Erkrankung eine reduzierte Gesamtkonzentration des oxygenierten und des gesamten Hämoglobins über beiden Hemisphären des frontalen Kortex. Während der Wortflüssigkeitsaufgabe wiesen gesunde Kontrollen einen ausgeprägten Anstieg des O₂Hb mit einer deutlichen Lateralisierung nach links auf. Bei Patienten mit Alzheimer-Erkrankung ließ sich kein Unterschied zwischen den beiden Hemisphären feststellen. Außerdem schnitten sie auch auf Verhaltens-ebene schlechter ab als gesunde Kontrollen. Diese Ergebnisse galten sowohl für die Buchstaben- als auch für die Kategorienversion der Wortflüssigkeitsaufgabe. Die fNIRS-Aktivierung fiel allerdings für die Buchstabenversion durchwegs stär-

ker aus. Die Autoren sind selbst vorsichtig bei der Interpretation ihrer Befunde, da die gesunde Kontrollgruppe ausschließlich aus jungen, gesunden, überdurchschnittlich gebildeten Versuchspersonen bestand. Eine bilaterale frontale Aktivierung während der Aufgabe schien jedoch zeitgleich mit einer schlechteren Verhaltensleistung aufzutreten.

Mit vier NIRS-Probesets über vier verschiedenen Kortexregionen zeichneten Arai et al. (2006) die Gehirnaktivierung von Alzheimer-Patienten, Patienten mit MCI und gleichaltrigen gesunden Kontrollen während einer phonologischen Wortflüssigkeitsaufgabe auf. Dabei lagen 24 Kanäle über frontalen, 12 Kanäle über occipitalen und jeweils 24 Kanäle beidseitig über parietalen Bereichen. Die Aufgabe dauerte eine Minute, wobei der Anfangsbuchstabe der zu nennenden Wörter nach jeweils 15 Sekunden wechselte. Im Vergleich zu gesunden Kontrollen zeigten Patienten mit Alzheimer-Erkrankung sowohl frontal als auch beidseitig parietal einen wesentlich geringeren Anstieg an O₂Hb während der Wortflüssigkeitsaufgabe. MCI Patienten zeigten dieses Defizit nur im rechten Parietalkortex. Interessanterweise lagen die Aktivierungswerte der MCI-Patienten in allen vier untersuchten Kortexbereichen zwischen denen der Kontrollen und denen der Alzheimer-Patienten, die ein globales Aktivierungsdefizit aufwiesen. Keine Gruppenunterschiede gab es in der Oxygenierung des occipitalen Kortex, der erst relativ spät im Verlauf der Alzheimer-Erkrankung in Mitleidenschaft gezogen wird (E. Braak et al., 1999). Die Ergebnisse lassen also auf ein aufgabenspezifisches Oxygenierungsdefizit in Kortexregionen schließen, die sowohl an der Ausführung der Wortflüssigkeitsaufgabe beteiligt, als auch klassischerweise von den krankheitstypischen neuropathologischen Veränderungen betroffen sind.

Herrmann et al. (2008) und Richter et al. (2007) verwendeten im Vergleich zu den bisher beschriebenen Untersuchungen ein leicht verändertes Studiendesign. Drei Blöcke mit jeweils 30 Sekunden Aktivierung wechselten sich mit drei ebenso langen Ruhephasen ab. Die fNIRS-Parameter bekamen somit Zeit um in den Pausen zwischen den Blöcken wieder auf ihr Ausgangsniveau zurückzukehren. Beide Experimente untersuchten sowohl die phonologische als auch die semantische Version der Wortflüssigkeitsaufgabe an Patienten mit Alzheimer-Erkrankung und gesunden älteren Kontrollen. Die fNIRS-Messung erfolgte mit jeweils 12 Kanälen über dem linken und rechten Frontalkortex. Beide Studien

berichten übereinstimmend einen reduzierten Anstieg von O₂Hb bei Alzheimer-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen sowohl während der phonologischen als auch während der semantischen Aufgabe. Für HHb wurden keine Gruppenunterschiede gefunden. Des Weiteren beobachteten Herrmann et al. (2008) eine positive Korrelation zwischen der Anzahl der genannten Wörter in der Buchstabenversion und dem Anstieg von O₂Hb in frontalen Regionen. Je besser die gezeigte Leistung, desto stärker fiel auch die Oxygenierung in superioren Kanälen des Probesets aus, vor allem über dem DLPFC. Im Gegensatz zu Fallgatter et al. (1997) zeigte sich bei Richter et al. (2007) auch für die gesunden Kontrollpersonen keine ausgeprägte Lateralisierung der Gehirnaktivierung. Dies führen die Autoren auf das Alter ihrer Versuchspersonen zurück, das dem der Patientengruppe angepasst war. Dieser Befund stimmt mit dem HAROLD-Modell (Cabeza, 2002) überein, das einen Verlust der Hemisphären-Lateralisierung mit steigendem Alter postuliert. Beide Studien ziehen aus ihren Ergebnissen den Schluss, dass fNIRS eine geeignete Methode darstellt um das frontale Defizit während der Wortflüssigkeitsaufgabe bei Patienten mit Alzheimer-Erkrankung zu untersuchen.

Darüber hinaus beobachteten Richter et al. (2007) die Wirkung von Galantamin auf die Leistung und die fNIRS-Aktivierung in einer Therapiestudie über einen Zeitraum von acht Wochen hinweg. Galantamin ist ein Wirkstoff, der sowohl als Acetylcholinesteraseinhibitor fungiert, als auch nikotinerge Rezeptoren beeinflusst und zur Behandlung der Alzheimer-Erkrankung zugelassen ist. fNIRS-Messungen fanden nach vier und acht Wochen statt. Es konnte keine Auswirkung der Medikation auf Leistung oder Gehirnaktivierung festgestellt werden.

Alles in allem zählt der Wortflüssigkeitstest wohl zu den am häufigsten verwendeten Paradigmen um exekutive Funktionen und frontale Gehirnaktivierung zu untersuchen. Schon zu Beginn der Erkrankung zeigen Alzheimer-Patienten in ihm spezifische Defizite vor allem in der semantischen Version, in der Wörter aus einer bestimmten Kategorie abgerufen werden müssen. Funktionelle Bildgebungsstudien konzentrieren sich in diesem Zusammenhang zum großen Teil auf den DLPFC. Während bei gesunden älteren Kontrollen während der Wortflüssigkeitsaufgabe frontal bereits eine reduzierte Lateralisierung im Vergleich zu jungen Probanden zu beobachten ist, berichten zahlreiche Studien von einer

deutlich abgeschwächten Aktivierung bei Alzheimer-Patienten. Kritisch anzumerken bleibt durchwegs das Fehlen einer geeigneten Kontrollaufgabe, mit der sich die durch verbale Verarbeitung und Sprechen entstehende Aktivierung klar von den kognitiven Anforderungen der Wortflüssigkeitsaufgabe abgrenzen lässt.

1.3.3 Visuell-räumliche Informationsverarbeitung

Bereits früh im Krankheitsverlauf lassen sich bei Patienten mit Alzheimer-Erkrankung Defizite in visuell-räumlichen Aufgaben feststellen (Hof, Vogt, Bouras & Morrison, 1997). AD-Patienten schneiden in einer Reihe von einschlägigen Tests schlechter ab als gleichaltrige gesunde Kontrollen, etwa in mentaler Rotation (Lineweaver, Salmon, Bondi & Corey-Bloom, 2005) oder beim Erkennen von Winkeln (Mendez, Mendez, Martin, Smyth & Whitehouse, 1990). Aus diesem Grund werden Aufgaben dieser Art auch vielfach in neuropsychologischen Tests zur Demenzdiagnostik eingesetzt. Der Mini-Mental-Status-Test beispielsweise (s. auch 2.3.8) beinhaltet das Kopieren einer verschachtelten geometrischen Figur (Folstein, Folstein & McHugh, 1975). Ein weiterer „klassischer“ Demenztest, der besonders den konstruktiven visuell-räumlichen Bereich umfasst, ist der Uhrenzeichentest (Goodglass & Kaplan, 1972). Hier ist es die Aufgabe des Patienten, ein Zifferblatt in einen leeren Kreis einzuzeichnen, dessen Zeiger die Uhrzeit „zehn nach elf“ anzeigen. Patienten mit beginnender Alzheimer-Erkrankung machen dabei Fehler, die typisch für diese Demenzform sind und sich von anderen Arten kognitiver Beeinträchtigung unterscheiden (Mendez, Ala & Underwood, 1992). Sind die verminderten visuell-räumlichen Fähigkeiten zu Beginn der Erkrankung im Alltag noch kaum auffällig, entwickeln sich daraus im weiteren Verlauf „klassische“ Symptome der Alzheimer-Erkrankung (Cummings & Benson, 1992): Patienten finden sich in vertrauter Umgebung nicht mehr zurecht, sowohl innerhalb als auch außerhalb des Hauses. Sie verlieren die Orientierung während des Autofahrens oder haben Schwierigkeiten damit bekannte Gesichter zu erkennen.

Zentralnervös sind diese Phänomene wohl auf eine Störung in der kortikalen Informationsverarbeitung zurückzuführen (Butter, Trobe, Foster & Berent, 1996). In diesem Zusammenhang sprechen Ungerleider und Mishkin (1982) von einem visuellen Informationsverarbeitungssystem mit zwei getrennten Bahnen.

Die eine, der sogenannte „ventrale“ oder „Was-Strom“ läuft vom visuellen Kortex ventral zu temporo-parietalen Bereichen und ist hauptsächlich für Farb- und Objekterkennung verantwortlich. Die andere, „dorsaler“ oder „Wo-Strom“ genannt, führt vom visuellen Kortex dorsal in superior-parietale Regionen. In ihm werden vor allem räumliche Informationen verarbeitet. Die unterschiedlichen Anteile der visuellen Information werden also getrennt voneinander in darauf spezialisierten Kortexarealen prozessiert.

Darauf basierend zeigen zahlreiche bildgebende Studien mit fMRT, NIRS und PET funktionelle Aktivierungen im Parietalkortex bei der Bearbeitung von visuell-räumlichen Paradigmen, vor allem im superioren Bereich. Zu den untersuchten Aufgaben zählen unter anderem räumliche Zuordnung (Haxby et al., 1994), mentale Rotation von zwei- und dreidimensionalen Figuren (Alivisatos & Petrides, 1997; M. S. Cohen et al., 1996; Podzebenko, Egan & Watson, 2002; Shimoda et al., 2008), das Erkennen bestimmter Winkel in dargebotenen Zifferblättern (Dierks et al., 1999; Sack et al., 2002; Trojano et al., 2000; Vannini et al., 2004) und der Benton Test zur Linienorientierung (Line Orientation Aufgabe (Gur et al., 2000; Herrmann, Ehli, Wagener, et al., 2005)).

Ob das Bestimmen von Winkeln Aktivierung im superioren Parietalkortex auslöst und inwieweit diese Aufgabe von der Funktionalität des Parietalkortex abhängt, untersuchten Sack et al. (2002) in einer zweiteiligen fMRT-Studie an gesunden Probanden. In einer ersten Untersuchung bearbeiteten sechs junge Versuchspersonen eine visuell-räumliche Aufgabe im Scanner. Es wurden Zifferblätter dargeboten, deren Zeiger verschiedene Uhrzeiten anzeigten. Eine Taste sollte gedrückt werden, wenn der Winkel zwischen den beiden Zeigern genau 30° oder 60° entsprach, wenn die Zeiger der Uhr weiß waren, oder wenn beides zusammen auftrat. Die Winkelbedingung sollte den dorsalen, die Farbbedingung den ventralen Strom der visuellen Informationsverarbeitung aktivieren. Tatsächlich zeigte sich in der Bedingung, in der es auf das Erkennen der Winkel ankam, bei allen Versuchspersonen eine deutliche Aktivierung im superioren Parietalkortex, die in der Farbbedingung nicht zu beobachten war. Ausgehend von diesen Ergebnissen gingen Sack et al. (2002) anschließend der Frage nach, ob sich Leistung und Aktivierung durch eine Stimulation mit repetitiver transkranieller Magnetstimulation (rTMS) beeinflussen lassen. Tatsächlich zeigte sich bei

der Gruppe, deren superiorer Parietalkortex mit rTMS inhibiert worden war, unmittelbar nach der Stimulation eine schlechtere Leistung in der räumlichen Bedingung im Vergleich zu der Gruppe, die nur eine Scheinstimulation erhielt. Für die Farbbedingung konnte keine Veränderung durch kurzzeitige Inhibition des superioren Parietalkortex festgestellt werden. Diese Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung des superioren Parietalkortex für die Verarbeitung von räumlichen Anteilen der visuellen Information und stehen in Einklang mit dem zweigeteilten System der visuellen Informationsverarbeitung.

Mit einer leicht abgeänderten Form der oben beschriebenen Uhrenaufgabe untersuchten Vannini et al. (2004) ob die Aktivierung in parietalen Bereichen mit der Aufgabenschwierigkeit graduell zunimmt. Sie benutzten dazu Zifferblätter mit unterschiedlich langen Zeigern. Je kürzer die Zeiger, desto schwieriger war es für die Versuchspersonen den „Zielwinkel“ von 60° zu erkennen. Mit fMRT konnten sie bei gesunden Probanden mit abnehmender Länge der Zeiger eine stärkere und räumlich ausgedehntere Aktivierung in superior parietalen Bereichen beobachten. Dies deutet darauf hin, dass dieses Gebiet kritisch für die Unterscheidung von Winkeln ist.

Um das Erkennen von Winkeln geht es im weitesten Sinne auch im Line Orientation Test von Benton (Benton, Varney & Hamsher, 1978). In ihm müssen Linien mit gleicher Orientierung einander zugeordnet werden. Er unterscheidet reliabel zwischen Personen mit und ohne visuell-räumlicher Beeinträchtigung. In einer Studie an 181 Personen, die mit dem Line Orientation Test und MRT untersucht wurden, waren schlechte Testleistungen vor allem mit fokalen Läsionen im rechten posterioren Parietallappen assoziiert (Tranel, Vianna, Manzel, Damasio & Grabowski, 2009). Mit einer abgewandelten Form der Aufgabe nach Gur et al. (2000) untersuchten Herrmann, Ehlis und Wagener et al. (2005) die Aktivierung des Parietalkortex mit 24 fNIRS-Kanälen. Als Kontrollaufgabe zur räumlichen Orientierungsbedingung sollten die Versuchspersonen Farben benennen. Im Vergleich der beiden Bedingungen konnten die Autoren einen deutlich stärkeren Anstieg von $[O_2Hb]$ im gesamten Probeset, das mittig über der Elektrodenposition Pz orientiert war, beobachten. Besonders stark fiel die Aktivierung in Kanälen über superior parietalen Bereichen aus. Bei 24 Versuchspersonen zwischen 23 und 62 Jahren konnten auch Alterseffekte analysiert werden.

Hier zeigte sich eine abnehmende Leistung mit zunehmendem Lebensalter. In einigen Kanälen korrelierte das Alter auch mit der Stärke der Aktivierung. Hier wurden durchwegs schwächere Anstiege des oxygenierten Hämoglobins mit dem Alter festgestellt. Auch diese Ergebnisse stehen in Übereinstimmung mit dem Zwei-Wege-System der visuellen Informationsverarbeitung, da bei der bloßen Farbbenennung, die im ventralen Strom stattfindet, keine Aktivierungssteigerung im superioren Parietalkortex, der zum dorsalen Strom gehört, beobachtet werden konnte.

Da sich visuell-räumliche Defizite schon sehr früh im Verlauf der Alzheimer-Erkrankung bemerkbar machen, gibt es auch eine Reihe von Studien, die diesem Symptom mit funktioneller Bildgebung auf den Grund gehen. Ausgehend vom Uhrenzeigentest (Goodglass & Kaplan, 1972), der vielfach im diagnostischen Bereich angewendet wird, untersuchten viele von ihnen die Gehirnaktivierung während Aufgaben, die mit Zifferblättern und Winkeln zu tun haben, um funktionelle Korrelate der neuropsychologischen Defizite aufzeigen zu können. Die Vermutung einer gestörten Verarbeitung von visuell-räumlichen Informationen im dorsalen Strom liegt nahe, da der Parietalkortex auch zu den Regionen des Gehirns gehört, in denen Alzheimer-Patienten deutlich mehr Amyloid-Plaques aufweisen als gesunde Kontrollen (Frisoni et al., 2009; Kemppainen et al., 2006).

In einer Korrelationsstudie suchten Lee et al. (2008) nach den neuronalen Entsprechungen des Uhrenzeigentests. Einundsiebzig Patienten mit Alzheimer-Erkrankung bearbeiteten den Uhrenzeigentest und unterzogen sich einem Scan mit PET, in dem der Glukosestoffwechsel des Gehirns aufgezeichnet wurde. Die neuropsychologische Leistung zeigte einen starken positiven Zusammenhang mit dem Ruhestoffwechsel im rechten inferioren Parietalkortex. Je geringer die Verstoffwechslung von Glukose unter Ruhebedingungen ausfiel, desto schlechter schnitten die Patienten auch im Uhrenzeigentest ab. Die Autoren schlussfolgerten, dass die in rechts-parietalen Bereichen schlechter verarbeitete visuell-räumliche Information hauptsächlich zu den neuropsychologischen Defiziten in genau dieser sehr häufig verwendeten Aufgabe beiträgt.

Einen ähnlichen Ansatz verfolgten Parks et al. (2010). Sie untersuchten den Zusammenhang zwischen der Leistung im Uhrenzeigentest und der parietalen

Aktivierung während visuell-räumlicher Informationsverarbeitung bei Alzheimer-Patienten und gesunden Kontrollen. Gemessen wurde die funktionelle Aktivierung in parietalen Arealen mit fMRT, während die Versuchspersonen sich bewegende oder stillstehende Punktwolken betrachteten. Parks et al. (2010) wollten damit gezielt die visuell-räumlichen Defizite bereits bei der passiven Wahrnehmung untersuchen. Bei Alzheimer-Patienten korrelierte dabei die beobachtete Veränderung der Durchblutung im linken superioren Parietalkortex mit der neuropsychologischen Leistung. Je geringer die mit fMRT festgestellte Aktivierung desto schlechter schnitten die Patienten auch im Uhrenzeigentest ab. Für gesunde Kontrollen, die übrigens in allen beteiligten Gehirnregionen deutlich stärkere Aktivierungen zeigten als AD-Patienten, konnte kein Zusammenhang zwischen funktioneller Bildgebung und Neuropsychologie festgestellt werden, wohl weil die Varianz im Uhrenzeigentest bei gesunden älteren Probanden äußerst gering ausfällt. Auch diese Studie unterstreicht die Bedeutung des Parietalkortex und seine frühe Beteiligung im Krankheitsverlauf für die beobachteten visuell-räumlichen Defizite bei Alzheimer-Patienten.

Im Gegensatz zu den beiden bisher vorgestellten Studien untersuchten Prvulovic et al. (2002) die Aktivierung im dorsalen Strom der visuellen Informationsverarbeitung direkt während einer Aufgabe im MRT-Scanner. Dabei gingen sie zwei Fragen nach: Erstens, wie sieht bei Patienten mit Alzheimer-Erkrankung der Zusammenhang zwischen dem Ausmaß an strukturellen Schädigungen und der funktionalen Aktivierung während der Verarbeitung von räumlichen Reizen aus? Zweitens, gibt es Mechanismen funktioneller Reorganisation, mit denen das Gehirn von Alzheimer-Patienten versucht, die verringerte Verarbeitungskapazität in den relevanten Gebieten zu kompensieren? Untersucht wurden 14 Alzheimer-Patienten und 14 gesunde Kontrollen während einer Aufgabe, in der es um das Erkennen von größeren oder kleineren Winkeln ging. Auf der Verhaltensebene zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen, jedoch sehr wohl in der gemessenen Aktivierung. Gesunde Kontrollen wiesen vor allem im superioren Parietalkortex eine deutlich stärkere Aktivierung auf als AD-Patienten. Dieser Unterschied konnte nur teilweise durch die stärkere Atrophie des Parietalkortex bei Patienten erklärt werden. Vielmehr fand sich bei Patienten eine zusätzliche Beteiligung von occipito-temporalen Bereichen während der Win-

kelaufgabe, die stärker ausfiel als bei den gesunden Kontrollen. Die Autoren deuten dies als einen Kompensationsmechanismus, bei dem die Patienten Teile des ventralen Verarbeitungsstroms nutzen um Defizite im dorsalen Strom auszugleichen.

Mit einem ähnlichen visuell-räumlichen Paradigma untersuchten Vannini et al. (2008) die BOLD-Antwort von Alzheimer-Patienten in einem sehr frühen Krankheitsstadium und gesunden Kontrollen in Abhängigkeit von der Aufgabenschwierigkeit. Wie in der Studie von Vannini et al. (2004) variierte dabei die Länge der Zeiger, zwischen denen ein bestimmter Winkel erkannt werden sollte. Je kürzer die Zeiger, desto schwieriger war es dabei für die Versuchspersonen, den Zielwinkel sicher zu bestimmen. Patienten unterschieden sich dabei in ihren Reaktionszeiten nicht von der Kontrollgruppe, doch machten sie mehr Fehler bei der Bestimmung der Winkel. Im fMRT-Signal zeigten gesunde Kontrollen in allen Regionen des dorsalen Stroms steigende Aktivierungen mit zunehmender Schwierigkeit. Nicht so bei Patienten mit Alzheimer-Erkrankung: Sie aktivierten zwar das gleiche funktionelle Netzwerk wie gleichaltrige gesunde Kontrollen, es konnte jedoch kein Zusammenhang zwischen der Höhe der BOLD-Antwort und der Aufgabenbedingung beobachtet werden. Wie bei Prvulovic et al. (2002) gab es auch hier Anzeichen für zentralnervöse Kompensationsmechanismen in der Patientengruppe in occipito-temporalen Bereichen, die zum ventralen Strom gehören. Bereits früh im Krankheitsverlauf zeigen sich also funktionelle Defizite im Bereich der kortikalen visuell-räumlichen Informationsverarbeitung selbst wenn die Verhaltensleistung noch relativ gut erhalten ist.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die visuell-räumlichen Defizite, die bereits zu Beginn der Alzheimer-Erkrankung zu beobachten sind, wohl mit einer Störung der kortikalen Informationsverarbeitung von visuellen Reizen zu tun haben. Dabei konzentrieren sich die krankheitsbedingten Veränderungen anscheinend selektiv auf den dorsalen Strom der visuellen Informationsverarbeitung, der für Orientierung und Lokalisation von Objekten zuständig ist und hauptsächlich mit dem Parietalkortex in Verbindung gebracht wird. Funktionelle Bildgebungsstudien zeigen hier neben schwächeren Aktivierungen bei Alzheimer-Patienten auch Hinweise auf eine kompensatorische Rekrutierung des ventralen Stroms, der eigentlich für das Identifizieren von Objekten und für die

Farberkennung verantwortlich ist. Hier lassen sich erst sehr spät im Verlauf der Erkrankung Defizite beobachten.

1.3.4 Filtermechanismen und Aufmerksamkeit

Bereits früh im Krankheitsverlauf kommt es bei der Alzheimer-Erkrankung zentralnervös zu einem präsynaptischen Defizit des Neurotransmitters Acetylcholin, welches hauptsächlich durch eine reduzierte Synthese des Botenstoffes hervorgerufen wird (Francis et al., 1999). Auf dieser Beobachtung fassen die cholinerge Entstehungshypothese der Krankheit (s. 1.1.3) und die Behandlung mit Medikamenten, die den Abbau von Acetylcholin im synaptischen Spalt hemmen. Symptomatisch wird ein enger Zusammenhang zwischen dem verringerten Acetylcholinspiegel und schlechterer kognitiver Leistung und Aufmerksamkeit angenommen (Überblick in: Klinkenberg, Sambeth, & Blokland, 2010). Beides sind Bereiche, die bei der Alzheimer-Erkrankung schon zum Zeitpunkt der Diagnosestellung verändert sind. Unterstützt wird dieser Zusammenhang durch Studien, die eine kurzzeitige kognitive Verbesserung bei Alzheimer-Patienten unter der Behandlung mit Acetylcholinesteraseinhibitoren beobachten konnten (Überblick in Martorana, et al., 2010).

Ein Mechanismus, der vermittelnd zwischen dem Neurotransmitterdefizit auf der einen und der kognitiven Leistung auf der anderen Seite steht, sind zentralnervöse Filtermechanismen (Venables, 1964). Sie unterdrücken die neuronale Antwort auf irrelevante und redundante Informationen um eine Informationsüberflutung höherer kortikaler Areale und deren negative Auswirkung auf kognitive Prozesse so gering wie möglich zu halten (N. N. Boutros, Korzyukov, Jansen, Feingold & Bell, 2004). Ein Konzept, das die Fähigkeit solcher Filtermechanismen, nur bestimmte relevante Informationen weiterzuleiten, beschreibt ist das sensorische Gating (Adler et al., 1982). Experimentell gemessen wird es gewöhnlich über die Suppression der P50-Amplitude nach wiederholter akustischer Stimulation. Als P50 wird ein ereigniskorreliertes positives Potential bezeichnet, dessen Gipfel ca. 40-80 ms nach Darbietung eines Tones im EEG auftritt. Im P50-Doppelklick-Paradigma werden zwei Töne mit identischen Reizeigenschaften sehr kurz hintereinander präsentiert (Freedman, Waldo, Bickford-Wimer & Nagamoto, 1991). Dabei aktiviert der erste als konditionierender Reiz das inhibi-

torische Netzwerk. In der elektrophysiologischen Antwort auf den zweiten Ton lässt sich daraufhin eine verringerte P50-Amplitude beobachten (s. Abbildung 3). Das Verhältnis zwischen zweiter und erster Amplitude, auch Gating-Quotient genannt, gibt an, wie gut der zentralnervöse Filtermechanismus einer Person funktioniert. Bei gesunden Versuchspersonen ist die Antwort auf den zweiten Reiz durchschnittlich um etwa 50% reduziert. Bei einer Störung des sensorischen Gatings verringert sich die zweite P50-Amplitude um deutlich weniger als 50%. Eine zweite Methode, das sensorische Gating zu quantifizieren ist die Differenz zwischen erster und zweiter Amplitude. Hierbei stehen höhere Werte für eine bessere P50-Suppression. Neurochemisch scheinen mehrere Neurotransmittersysteme an der Regulierung der P50 beteiligt zu sein, doch eine besondere Rolle kommt dem Acetylcholin zu. Vor allem die α -7 Untereinheit der nikotiner-gen Acetylcholinrezeptoren besitzt einen großen Einfluss auf das sensorische Gating, da ein Verlust derselben zu einer verringerten P50-Suppression führt (Adler et al., 1998). Medikamente wie Donozepil und Ondansetron, die zentralnervös eine erhöhte Verfügbarkeit von Acetylcholin bewirken, können das sensorische Gating verbessern (Potter, Summerfelt, Gold & Buchanan, 2006). Auch Nikotin kann kurzfristig zu einer stärkeren P50-Suppression führen (Adler et al., 1998).

Neuropsychologisch wurde ein Zusammenhang zwischen dem sensorischen Gating und Leistungen in Aufmerksamkeits- und Interferenztests beobachtet. Je stärker dabei die P50-Suppression bei gesunden Kontrollen ausfiel, desto weniger Fehler begingen sie in einer abgeänderten Form des Continuous-Performance Tests, in dem laufend erinnerte Zahlenfolgen mit aktuell gezeigten verglichen werden mussten (Lijffijt, Lane, et al., 2009). Auch die Unterdrückung interferierender Informationen und der Grad der generellen Aufmerksamkeit, sowie deren Aufrechterhaltung hängt mit sensorischem Gating zusammen (Wan, Friedman, Boutros & Crawford, 2008). Je stärker das sensorische Gating, desto besser fiel die Leistung bei jungen gesunden Versuchspersonen aus. Etabliert ist eine verringerte P50-Suppression bisher vor allem bei Krankheiten aus dem schizophrenen Formenkreis, bei denen es gewöhnlich zu einer verringerten kognitiven Leistungsfähigkeit kommt (Überblick in Patterson et al., 2008). Dabei wird das sensorische Gating als ein automatischer, präattentiver Bestandteil der

Informationsverarbeitung angesehen. Man geht davon aus, dass ereigniskorrelierte Potentiale erst ab ca. 100 ms von psychologischen Faktoren wie Aufmerksamkeit und Interpretation des Reizes beeinflusst werden. (Jerger, Biggins & Fein, 1992).

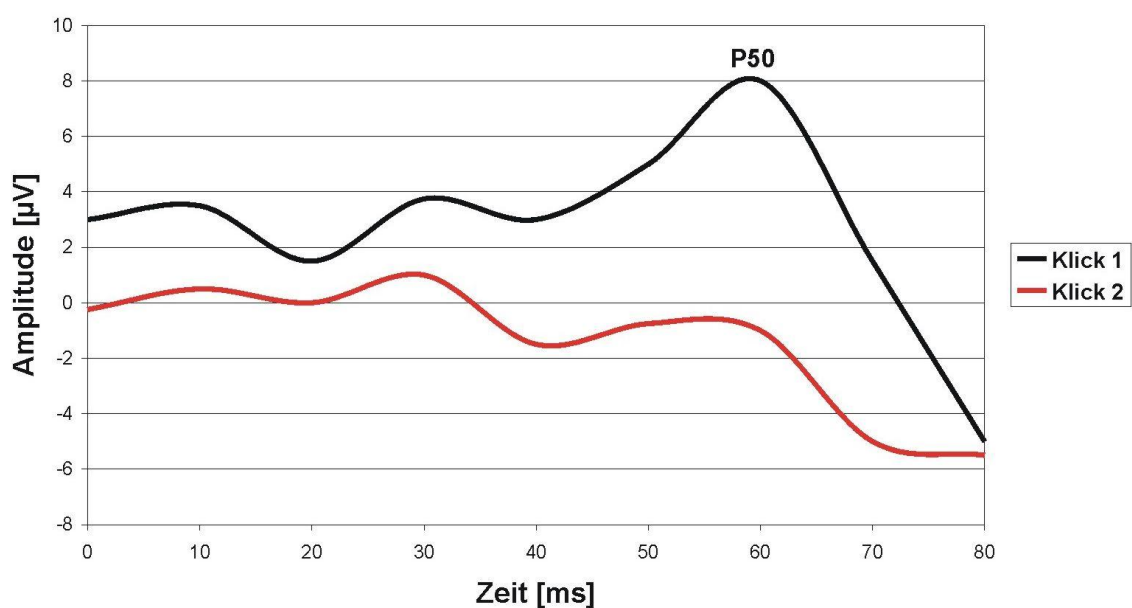


Abbildung 3: P50-Suppression bei gesunden Kontrollen während wiederholter Reizdarbietung als Ausdruck eines zentralnervösen Filtermechanismus.

Die Inter-Rater-Reliabilität der P50 Komponente wurde von Boutros, Zouridakis, Rustin, Peabody & Warner (1993) als sehr hoch beschrieben. In ihrer Untersuchung zeigte sich eine Übereinstimmung von 96 % zwischen mehreren auswertenden Personen. Die Retest-Reliabilität des sensorischen Gatings unterscheidet sich deutlich zwischen den verschiedenen Maßen, mit denen es beschrieben wird. Während für den Gatingquotienten, bestehend aus dem Verhältnis von zweiter zu erster Amplitude, eine sehr geringe Reproduzierbarkeit berichtet wird, wurden für das Differenzmaß (Amplitude 1 – Amplitude 2) gute bis sehr gute Werte beobachtet (Jerger et al., 1992; Rentzsch, Jockers-Scherubl, Boutros & Gallinat, 2008; Smith, Boutros & Schwarzkopf, 1994). Bei einem Untersuchungsabstand von vier Wochen zeigte sich beispielsweise bei 41 gesunden Probanden eine Retest-Reliabilität von 75% (Rentzsch et al., 2008).

Noch nicht vollständig erklärt ist bislang auch das neuronale Netzwerk, das für die Generierung der P50 und damit des Gating-Phänomens verantwortlich ist. Als sicher gilt die Beteiligung des Hippocampus und des primären und sekundären auditorischen Kortex (Adler et al., 1998; Edgar et al., 2003; Godey et al., 2000; Thoma et al., 2003). Nach neueren Forschungsergebnissen werden auch präfrontale Kortexareale mit der Gating-Komponente in Verbindung gebracht (Ehlis et al., 2009; Grunwald et al., 2003). In der bisher einzigen Studie zu dieser Fragestellung, die fNIRS und ERPs parallel verwendete, kontrastierten Ehlis et al. (2009) bei zehn gesunden Versuchspersonen die hämodynamische Antwort auf einen Doppelklickstimulus mit der hämodynamischen Reaktion auf einen Einzelklickstimulus. Während der Gating-Bedingung kam es zu einem stärkeren Anstieg von O₂Hb in präfrontalen und temporalen Kortexbereichen. Der Gating-Quotient korrelierte außerdem deutlich mit der hämodynamischen Antwort in linken präfrontalen und temporalen Kanälen. Versuchspersonen mit besserem sensorischen Gating zeigten hier eine ausgeprägtere Aktivierung. Der Präfrontalkortex scheint also durchaus eine Rolle bei der Filterung redundanter auditiver Informationen zu spielen.

Die Befunde zur Abhängigkeit des sensorischen Gatings vom Alter der Versuchsperson sind uneindeutig. Während einige Studien von einer schlechteren P50-Suppression mit zunehmendem Alter bei gesunden Kontrollen berichten (Patterson et al., 2008), finden andere keinen Zusammenhang zwischen den beiden Variablen (de Wilde, Bour, Dingemans, Koelman & Linszen, 2007; Lijffijt, Moeller, et al., 2009; Thomas et al., 2010; Wang, Miyazato, Hokama, Hiramatsu & Kondo, 2004). Es kann also höchstens ein schwacher Einfluss des Alters auf das sensorische Gating angenommen werden, falls er überhaupt existiert.

Vier Studien konnten bisher einen Unterschied zwischen Alzheimer-Patienten und gesunden gleichaltrigen Kontrollen im sensorischen Gating beobachten (Ally, Jones, Cole & Budson, 2006; Cancelli et al., 2006; Jessen et al., 2001; Thomas et al., 2010). Dabei berichten alle durchgehend von einer schlechteren P50-Suppression bei AD-Patienten im Vergleich zu Kontrollen, ausgedrückt durch einen größeren Gating-Quotienten. Dies kann als eine Störung in zentralnervösen Filtermechanismen gedeutet werden. In zwei Untersuchungen zeigten

AD-Patienten außerdem generell höhere P50-Amplituden (Cancelli et al., 2006; Thomas et al., 2010).

Zusätzlich beschrieben Thomas et al. (2010) einen Zusammenhang zwischen dem sensorischen Gating bei Patienten mit Alzheimer-Erkrankung und neuropsychologischen Tests, die mit Aufmerksamkeit und exekutiven Funktionen zu tun haben. Patienten mit einer schlechteren P50-Suppression schnitten dabei schlechter bei der Zahlenspanne rückwärts und im Wortflüssigkeitstest ab. Nach den Autoren unterstreichen diese Ergebnisse den Zusammenhang zwischen cholinergem Defizit, gestörten Filtermechanismen und verringerter kognitiver Leistung im Rahmen der Alzheimer-Erkrankung.

Cancelli et al. (2006) hingegen interpretieren ihre Ergebnisse anders. Nach einer dreimonatigen Behandlung mit Donepezil, einem Medikament, das den Abbau von Acetylcholin im synaptischen Spalt hemmt, fanden sie bei ihren Patienten keine Verbesserung des sensorischen Gatings, jedoch eine Amplitudenreduktion. Sie deuten die anfänglichen Amplitudenunterschiede zwischen Patienten und Kontrollen als eine generelle Übererregbarkeit des Kortex im Zusammenhang mit der Alzheimer-Erkrankung.

Ally et al. (2006) vertreten die Hypothese, dass das von ihnen beobachtete schlechtere sensorische Gating von Alzheimer-Patienten direkt mit zentralnervösen krankheitsbedingten Veränderungen in Verbindung steht und nicht wie bei schizophrenen Erkrankungen einen Biomarker für die Erkrankung darstellt. Sie untersuchten zusätzlich jüngere gesunde Kontrollen mit und ohne positive Familienanamnese. Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht voneinander in ihren Gating-Quotienten. Somit scheint es im Vorfeld kein Defizit der Filtermechanismen zu geben, das Jahre vorher auf eine Erkrankung hinweisen könnte. Unklar bleibt jedoch, wie früh im Krankheitsverlauf eine Veränderung des sensorischen Gatings beobachtet werden kann.

Diesen Befunden steht nur eine einzige Untersuchung gegenüber, die keinen Unterschied im sensorischen Gating von Alzheimer-Patienten und Kontrollen feststellen konnte (Fein, Biggins & van Dyke, 1994).

Insgesamt lassen die Zusammenhänge zwischen gestörter Aufmerksamkeitsleistung, präsynaptischem Acetylcholindefizit und dem sensorischen Gating, ausgedrückt über die P50-Suppression nach akustischer Stimulation, also auf eine Stö-

rung zentralnervöser Filtermechanismen bei Patienten mit Alzheimer-Erkrankung schließen. Unklar bleibt die genaue Beeinflussung durch pharmakologische Intervention und die zeitliche Entwicklung dieser Beeinträchtigung. Auch die Rolle des Frontalkortex und ein etwaiger Nutzen des P50-Gatings im Rahmen einer Frühdiagnose sind noch nicht vollständig untersucht.

1.4 Verlaufsstudien zur Frühdiagnose der Alzheimer-Erkrankung

Querschnittsstudien eignen sich besonders dazu, überhaupt vorhandene Unterschiede zwischen Patienten mit Alzheimer-Erkrankung und gleichaltrigen Personen ohne kognitive Beeinträchtigung zu erfassen. Gerade im Hinblick auf die Entwicklung von Methoden zur Frühdiagnose sind Verlaufsstudien jedoch unerlässlich. Mit ihrer Hilfe können Veränderungen in beiden Gruppen über die Zeit hinweg beobachtet werden. Dabei konzentrieren sich Untersuchungen vor allem darauf, Kriterien zu entdecken, die einer kognitiven Verschlechterung oder einer beginnenden Demenzerkrankung zeitlich vorausgehen.

1.4.1 Neuropsychologische Verlaufsstudien

Es existieren zahlreiche Studien, die sich mit der Veränderung von neuropsychologischen Testwerten, die einer Demenzerkrankung vorausgehen beschäftigen. Fast immer wird dabei eine Gruppe anfänglich gesunder älterer Versuchspersonen eingeschlossen und ihre Testleistung über einen bestimmten Zeitraum verfolgt. Diese Phase kann sich über einen Zeitraum von bis zu zehn Jahren erstrecken (Tierney, Yao, Kiss & McDowell, 2005). Die Abstände zwischen den einzelnen Teiluntersuchungen variieren dabei stark zwischen 6 Monaten (Clark et al., 2009) und bis zu 5 Jahren (Tierney et al., 2005). Zwei neuropsychologische Bereiche fallen dabei immer wieder auf: Das episodische Gedächtnis und die semantische Wortflüssigkeit.

Bäckman, Jones, Berger, Laukka und Small (2005) führten in dieser Hinsicht eine Metaanalyse über mehrere Verlaufsuntersuchungen mit insgesamt 9097 gesunden Kontrollen und 1207 Personen, die im Laufe der Studie eine Alzheimer-Erkrankung entwickelten, durch. Bereits im präklinischen Stadium kommt es demnach global zu einem deutlichen Defizit in neuropsychologischen Testleistungen, die episodisches Gedächtnis, Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit

und exekutive Funktionen beinhalten. Kleinere Abfälle konnten auch im Bereich verbaler und visuell-räumlicher Fähigkeiten und Aufmerksamkeit festgestellt werden. Im Bezug auf das episodische Gedächtnis scheinen Aufgaben mit verzögertem Abruf die beste Aussagekraft zu besitzen.

Bereits fünf bis acht Jahre vor der Diagnose beobachteten auch Saxton et al. (2004) eine schlechtere Leistung im episodischen Gedächtnis. Sie führen dies darauf zurück, dass Strukturen des medialen Temporallappens, der als erste Struktur im Krankheitsverlauf betroffen ist, beim episodischen und semantischen Gedächtnis eine wichtige Rolle spielen. Andere Defizite, wie beispielsweise eine schlechtere Aufmerksamkeitsleistung, ließen sich erst relativ kurz vor dem Erfüllen der Diagnosekriterien zeigen.

Andere Studien betonen ebenfalls die Rolle des episodischen und semantischen Gedächtnisses was den Vorhersagewert für eine zukünftige dementielle Entwicklung betrifft (Blacker et al., 2007). Bereits zehn Jahre im Vorhinein kann die Leistung beim verzögerten verbalen Abruf im Vergleich zu Personen, die keine Alzheimer-Erkrankung entwickeln, verändert sein (Tierney et al., 2005). Auch zeigt sich bei der Beobachtung über mehrere Jahre hinweg beim semantischen Gedächtnis ein steilerer Abfall in den Testwerten bei zukünftigen Alzheimer-Patienten als bei Versuchspersonen, die auch im weiteren Verlauf der Studie keine kognitiven Auffälligkeiten entwickelten (Wilson, Leurgans, Boyle & Bennett, 2011). Nicht nur der Vergleich zwischen Gruppen von Personen, sondern auch der Vergleich mit der eigenen früheren Leistung scheint somit Hinweise auf einen bedeutsamen Abfall der kognitiven Leistungsfähigkeit und den Beginn einer Alzheimer-Erkrankung zu liefern.

Neben Aufgaben zum episodischen Gedächtnis wird auch dem Wortflüssigkeitstest eine gute Vorhersagekraft für einen zukünftigen kognitiven Abbau zugesprochen. Semantische Gedächtnisprozesse sind speziell bei der Kategorienversion der Aufgabe kritisch involviert (Henry et al., 2004). Verglichen mit der phonologischen Version des Wortflüssigkeitstests, die hauptsächlich auf exekutiven Funktionen beruht, findet man für sie auch bei gesunden Kontrollen eine deutlich schnellere Verschlechterung mit steigendem Alter (Clark et al., 2009). Trotzdem nennen Probanden, die später eine Alzheimer-Erkrankung entwickeln, bereits fünf bis neun Jahre vorher in der gleichen Zeit weniger Wörter, die

einer bestimmten Kategorie zugeordnet werden können, als Kontrollpersonen (Amieva et al., 2005; Auriacombe et al., 2006; Clark et al., 2009; Raoux et al., 2008; Tierney et al., 2005). Dies führen die Autoren vor allem auf eine frühere Beeinträchtigung des semantischen Gedächtnisses im Krankheitsverlauf zurück. Da allerdings während der Wortflüssigkeitsaufgabe auch inhibitorische und exekutive Prozesse sowie das Arbeitsgedächtnis beteiligt sind (s. 1.3.2), lohnt es sich, die Testleistung über die bloße Wortanzahl hinaus genauer unter die Lupe zu nehmen. Auriacombe et al. (2006) konzentrierten sich bei der Auswertung ihrer Längsschnittsdaten auf Wortwiederholungen und Intrusionen während der Bearbeitung der Wortflüssigkeitsaufgabe. Als Intrusionen galten dabei Wörter, die einer anderen Kategorie als der aktuell abgefragten angehörten. Obwohl die Anzahl genannter Wörter sich bereits 5 Jahre vor einer Alzheimer-Diagnose deutlich verringerte, konnten die Autoren keinen Unterschied in Intrusionen und Wiederholungen zwischen gesunden Kontrollen und zukünftigen Patienten feststellen. Sie ziehen daraus den Schluss, dass gestörte inhibitorische Prozesse oder eine Verschlechterung im Arbeitsgedächtnis höchstens teilweise am beobachteten Defizit beteiligt sind. Nur auf die Kategorie „Tiere“ beschränkten sich Raoux et al. (2008) bei ihrer Wortflüssigkeitsauswertung. Sie untersuchten die Leistung von gesunden Probanden und solchen, die im Laufe der nächsten fünf Jahre Alzheimer entwickelten, in Hinsicht auf zwei Merkmale: Zum einen quantifizierten sie im „Clustering“ die Anzahl genannter Tiere, die einer bestimmten Gruppe, beispielsweise Haustieren oder im Wasser lebenden Tieren, angehörten. Zum anderen untersuchten sie mit dem „switching“ den Wechsel zwischen diesen Clustern als ein Maß für kognitive Flexibilität. Beim Wechsel zwischen verschiedenen Clustern zeigte sich bereits fünf Jahre vor einer Alzheimer-Diagnose ein deutlicher Unterschied zwischen gesunden Kontrollen und präklinischen Patienten. Letztere wechselten wesentlich seltener zwischen verschiedenen Tiergruppen als Personen, die im Verlauf der Studie keine kognitiven Beeinträchtigungen entwickelten. Innerhalb der Cluster nannten die beiden Gruppen jedoch gleich viele Wörter. Dies liefert Hinweise auf kognitive Prozesse, die neben dem semantischen Gedächtnis schon im Vorfeld einer Alzheimer-Erkrankung eine Verschlechterung erfahren.

Vor allem in den zwei Jahren, die einer Diagnose voraus gehen, lässt sich ein zunehmend steilerer Abfall im Wortflüssigkeitstest, aber auch bei visuell-räumlichen Aufgaben und abstraktem Denken beobachten (Amieva et al., 2005). Dennoch finden sich bereits viele Jahre im Voraus Unterschiede zwischen Gruppen von Probanden, die kognitiv gesund bleiben, und Probanden, die eine Alzheimer-Erkrankung entwickeln. Für diesen plötzlichen Knick im Verlauf liefern Amieva et al. (2005) zwei mögliche Erklärungsansätze: Zum einen könnten die pathologischen Prozesse, die zu einer Erkrankung führen, bereits neun Jahre oder mehr vor einer Diagnose beginnen. Während einer bestimmten präklinischen Phase fällt die kognitive Leistung daraufhin nur allmählich ab, weil sich fortschreitende Krankheitsprozesse und biologische, psychologische und umweltbedingte Kompensationsmechanismen die Waage halten. In einer zweiten Phase, kurz vor dem klinischen Krankheitsausbruch, beschleunigt sich der kognitive Leistungsabfall, wenn die zentralnervösen Krankheitsprozesse weiter voranschreiten und kompensatorische Mechanismen nicht mehr greifen. Das zweite Modell nimmt den Beginn pathologischer Prozesse erst etwa drei Jahre vor dem klinischen Erscheinungsbild der Alzheimer-Erkrankung an. Die Verschlechterung davor lässt sich auf den vermehrten Einfluss von Risikofaktoren, wie etwa hohem Alter oder vaskulären Veränderungen, zurückführen. Amieva et al. (2005) tendieren klar dazu, das erste Verlaufsmodell zu bevorzugen, auch im Hinblick auf neuropathologische Befunde (E. Braak et al., 1999). Dies hat auch Auswirkungen auf den Beginn von präventiven Maßnahmen. Die Autoren schlussfolgern, dass die präklinische Phase vor der beschleunigten Verschlechterung den besten Zeitpunkt darstellt um pathologische Krankheitsprozesse medikamentös zu beeinflussen oder kompensatorische Mechanismen zu stärken.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Defizite in zahlreichen neuropsychologischen Bereichen schon Jahre vor einer klinischen Diagnose der Alzheimer-Erkrankung festgestellt werden können. Vor allem im episodischen Gedächtnis und in der semantischen Wortflüssigkeitsaufgabe zeigen sich deutliche Unterschiede zwischen zukünftigen Patienten und Personen, die keine pathologischen kognitiven Einbußen entwickeln. Probleme bestehen hierbei vor allem in der Entwicklung sensitiver Cutoff-Werte, da anfängliche Defizite durch kompensatorische Mechanismen, wie beispielsweise hohe Bildung, in Tests nicht sofort auf-

fällig werden (Amieva et al., 2005). In dieser Hinsicht scheint eine Beobachtung individueller Veränderungen im Vergleich zu früheren Leistungen deutlich vielversprechender.

1.4.2 Verlaufsstudien mit funktioneller Bildgebung

Zahlreiche Studien bedienen sich des strukturellen MRTs um Gehirnveränderungen mit zunehmendem Alter und im Verlauf der Alzheimer-Erkrankung vorhersagen zu können (Mosconi et al., 2007). Das besondere Augenmerk liegt dabei auf dem Volumen des Hippocampus und des enthorinalen Kortex, die als erste Strukturen von krankheitsbedingter Atrophie betroffen sind. Aber auch das Gesamtvolumen wird immer wieder im Zusammenhang mit neuropsychologischen Testungen und Risikogenotypen wie dem AopE-4 Allel untersucht.

Im Bereich der funktionellen Bildgebung werden Aktivierungen bei bestimmten Aufgaben im fMRT und der Glukosestoffwechsel des Gehirns in Ruhe mit PET betrachtet um daraus Schlussfolgerungen über zukünftige kognitive Veränderungen ziehen zu können. Dabei findet nach einer einmaligen funktionellen Messung meistens ein mehrjähriges neuropsychologisches Follow-up der Studienpopulation statt um Veränderungen verfolgen zu können, die sich im Nachhinein betrachtet schon Jahre vorher in den Daten der funktionellen Bildgebung angedeutet haben. Nur wenige Studien messen die Versuchsteilnehmer zu mehreren Zeitpunkten mit fMRT oder PET.

Verlaufsstudien mit funktioneller Bildgebung lassen sich nach ihrer Fragestellung in zwei Gruppen teilen: Die einen untersuchen gesunde ältere Versuchspersonen und beobachten in den folgenden Jahren die Entwicklung und etwaige Verschlechterung kognitiver Parameter. Die anderen richten ihr Augenmerk auf Patienten mit MCI und versuchen Prädiktoren für die Entwicklung einer Alzheimer-Erkrankung oder für ein stabiles MCI zu finden.

Auch innerhalb dieser Gruppen ist die Befundlage heterogen. Eine höhere Aktivierung bestimmter Gehirnareale wird mal als günstige, mal als ungünstige Prognose beschrieben.

Eine positive Auswirkung höherer Aktivierung beobachteten Lind et al. (2006) in einer Studie mit gesunden älteren Kontrollpersonen, die das Risikoallel AopE-4 trugen. Höhere Aktivierung im parietalen Kortex während einer Gedächtnis-

aufgabe ging mit einer besseren Leistung im episodischen Gedächtnis zwei Jahre später einher. Personen, die schwächere Aktivierungen zeigten, verschlechterten sich im Follow-up Zeitraum in ihrer Gedächtnisleistung. Der parietale Kortex gehört zu den Regionen, in denen Alzheimer-Patienten bereits zu Beginn der Erkrankung mehr Amyloid-Plaques aufweisen als gesunde Kontrollen (Frisoni et al., 2009). Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Woodard et al. (2010), die in ihrer Studie mehrere Biomarker in Hinsicht auf ihre Vorhersagekraft überprüften. Nach ihren Ergebnissen liefern die aufgabenbezogene Aktivierung im semantischen Netzwerk gemessen mit fMRT und der ApoE-Genotyp zusammen die beste Prognose für die kognitive Leistung nach 18 Monaten. Günstig erwiesen sich dabei die Abwesenheit des ApoE-4 Allels und eine möglichst hohe BOLD-Antwort während einer Aufgabe, in der Namen in unbekannte und bekannte unterteilt werden mussten. Anhand dieser Informationen konnten über 78% der Probanden korrekt in solche mit stabiler kognitiver Leistung und solche, die sich deutlich verschlechtert hatten, eingeteilt werden. In Übereinstimmung damit beobachteten Caselli, Chen, Lee, Alexander und Reiman (2008) einen schwächeren Glukosemetabolismus in Ruhe im posterioren Cingulum, bilateralen parietalen und linken präfrontalen Regionen bei Personen, die drei bis vier Jahre später einen deutlichen Leistungsabfall in neuropsychologischen Tests zeigten. Niedrigere Gehirnaktivierung wird dabei in allen drei Fällen als ein beginnender Verlust neuronaler Funktionalität gedeutet.

Dem gegenüber steht die Studie von Bookheimer et al. (2000). Personen, die eine höhere und ausgedehntere Aktivierung im Hippocampus sowie in parietalen und präfrontalen Regionen während des Lernens und Abrufens von Wörtern aufwiesen, schnitten zwei Jahre später schlechter in einem Gedächtnistest ab als zum ersten Messzeitpunkt. Eine schlechtere Prognose bei höherer Hippocampusaktivierung während einer Gedächtnisaufgabe im fMRT fanden auch O'Brien et al. (2010). Die Probanden ihrer Studie bearbeiteten die gleiche Aufgabe im Scanner im Abstand von zwei Jahren. Je stärker die beobachtete Aktivierung im Hippocampus zum ersten Messzeitpunkt ausfiel, desto stärker nahm sie während des Untersuchungszeitraums ab und desto stärker waren bei diesen Versuchspersonen auch die kognitiven Leistungseinbußen. Die Autoren interpretieren ihre Ergebnisse als eine kompensatorische Aktivierung zur Baseline, die ei-

nem Funktionsverlust in den nächsten Jahren vorausgeht und das, obwohl keine strukturelle Atrophie im Bereich des Hippocampus gefunden wurde.

Die gleichen widersprüchlichen Befunde zwischen Kompensationsmechanismen und Funktionsverlust finden sich auch bei den Studien, die MCI-Patienten über einen bestimmten Zeitraum hinweg verfolgten mit dem Ziel die Entwicklung einer Alzheimer-Erkrankung prognostizieren zu können. Mehrere Untersuchungen mit PET zeigten übereinstimmend einen schlechteren Ruhemetabolismus in präfrontalen Kortexarealen bei MCI-Patienten, die im Verlauf der nächsten ein bis fünf Jahre die Kriterien einer Alzheimerdiagnose erfüllten (Drzezga et al., 2003; Kim et al., 2010; Matsuda et al., 2002). Bei wiederholten Messungen ging eine weitere Reduktion der präfrontalen Aktivierung mit einer deutlichen kognitiven Verschlechterung und einer Atrophie im selben Gebiet einher (Drzezga et al., 2003; Matsuda et al., 2002). In drei Messungen, zwischen denen jeweils ein Jahr Abstand lag, untersuchen Matsuda et al. (2002) mit PET und MRT zusätzlich, ob sich die Abnahme des Metabolismus und die strukturelle Atrophie in verschiedenen Gehirnregionen unabhängig voneinander entwickeln. Während sich für den Hippocampus eine deutliche Volumenreduktion zeigte, wurden für den parietalen und cingulären Kortex und den Precuneus abnehmende Aktivierungen beobachtet. Im präfrontalen Kortex kommt es sowohl zu einer Atrophie als auch zu einer Abnahme des Ruhemetabolismus über die Zeit. Alle MCI-Patienten, die die beschriebenen Veränderungen aufwiesen, verschlechterten sich über den Untersuchungszeitraum hinweg deutlich in ihrer kognitiven Leistungsfähigkeit.

Im Bereich der fMRT geht die aufgabenbezogene Aktivierung bestimmter Strukturen gleichzeitig mit einer Deaktivierung genau abgegrenzter anderer Bereiche einher (Raichle et al., 2001). Dem Ausmaß dieser Deaktivierung im posteromedialen Kortex widmeten sich Petrella, Prince, Wang, Hellegers und Doraiswamy (2007) in einer prospektiven Studie an Patienten mit Alzheimer, MCI und gesunden Kontrollen. MCI-Patienten, die während der nächsten drei Jahre mit Alzheimer diagnostiziert wurden, zeigten bereits zum ersten Messzeitpunkt eine geringere Deaktivierung im posteromedialen Kortex als solche, die über den Untersuchungszeitraum hinweg stabil blieben. Sie näherten sich somit den Alzhei-

mer-Patienten an, die von allen Gruppen die geringste funktionelle Deaktivierung zeigten.

Einen Hinweis auf kompensatorische Mechanismen bei MCI-Patienten und ihren Vorhersagewert für eine kognitive Verschlechterung konnten Miller et al. (2008) in einer 5-Jahres Follow-up Studie beobachten. Je stärker dabei die Aktivierung im Hippocampus ausfiel, desto deutlicher fiel die kognitive Leistung in den darauffolgenden Jahren ab. Zu einem ähnlichen Befund kommen auch Vanini, Almkvist, Dierks, Lehmann und Wahlund (2007), die ihr Augenmerk auf den dorsalen Pfad der visuellen Informationsverarbeitung im superioren Parietalkortex richteten. MCI-Patienten, die in den nächsten drei Jahren eine Alzheimer-Erkrankung entwickelten, zeigten dort abhängig vom Schwierigkeitsgrad einer Winkeldiskriminationsaufgabe eine stärkere aufgabenbezogene Modulation der Gehirnaktivierung im Vergleich zu gesunden Kontrollen und Patienten, deren kognitiver Status sich nicht verschlechterte. Die Autoren interpretieren diese Ergebnisse als eine schlechtere neuronale Effektivität beim Verarbeiten von räumlichen Informationen, die mittels kompensatorischer Aktivierungssteigerung ausgeglichen wird.

Im Ganzen betrachtet gibt es durchaus Hinweise auf funktionelle zentralnervöse Veränderungen, die eine Prognose der kognitiven Leistung sowohl bei gesunden älteren Kontrollen als auch bei MCI- und Alzheimer-Patienten erlauben. Das Hauptaugenmerk liegt dabei auf dem Hippocampus, der die frühesten Atrophieanzeichen zeigt, sowie präfrontalen und parietalen Bereichen. Offen bleibt die Frage ob stärkere oder schwächere Aktivierungen dieser Gehirnregionen während bestimmter Aufgaben einen Abfall neuropsychologischer Werte in der Zukunft vorhersagen. Funktionelle Messungen zu mehreren Zeitpunkten begleitend zur kognitiven Testung können zur Differenzierung zwischen neuronalen Kompensationsmechanismen und Funktionsverlusten beitragen.

1.5 Zusammenfassung der Befundlage, Fragestellung und Hypothesen

Der dargestellte theoretische Hintergrund lässt sich, im Hinblick auf die für die vorliegende Arbeit relevanten Befunde, wie folgt zusammenfassen:

- Bereits Jahre vor der klinischen Diagnose einer Alzheimer-Erkrankung lassen sich zentralnervös spezifische Veränderungen feststellen (1.1.4). Aus diesem Grund besteht ein dringender Bedarf an Methoden zur Frühdiagnose und Verlaufsprognose. In dieser Hinsicht gilt besonders die funktionelle Bildgebung als vielversprechend (1.1.5).
- Erste neuropsychologische Defizite machen sich bei der Alzheimer-Erkrankung im episodischen Gedächtnis, in exekutiven und visuell-räumlichen Funktionen und in einem Nachlassen von Konzentration und Aufmerksamkeit bemerkbar.
- Alzheimer-Patienten unterscheiden sich von Gleichaltrigen ohne kognitive Beeinträchtigung bereits sehr früh im Wortflüssigkeitstest, der je nach Version exekutive Funktionen oder zusätzlich auch das semantische Gedächtnis anspricht. Untersuchungen mit funktioneller Bildgebung zeigen hier begleitend ein Aktivierungsdefizit, vor allem in präfrontalen Bereichen. Ältere Kontrollpersonen zeigen hierbei im Vergleich zu jungen Probanden eine verringerte Lateralisierung der Aktivierung, die bei Alzheimer-Patienten noch einmal reduziert ist (1.3.2)
- Bereits früh im Verlauf der Alzheimer-Erkrankung zeigen Patienten schlechtere Leistungen in Tests, die visuell-räumliche Fähigkeiten überprüfen. Gleichzeitig lassen Studien mit funktioneller Bildgebung ein Defizit im dorsalen Strom der visuellen Informationsverarbeitung im parietalen Kortex vermuten (1.3.3)
- Im Vergleich mit gleichaltrigen Kontrollpersonen ohne kognitive Beeinträchtigungen zeigen Patienten mit Alzheimer-Erkrankung eine verringerte Suppression des P50-Potentials nach wiederholter akustischer Stimulation, was als eine Störung in zentralnervösen Filtersystemen interpretiert wird. Neuropsychologisch korreliert dieses sog. sensorische Ga-

ting mit Aufmerksamkeitsmaßen und weist darüber hinaus einen Zusammenhang mit dem Neurotransmitter Acetylcholin auf, der schon früh im Krankheitsverlauf bei Alzheimerpatienten reduziert ist (1.3.4).

- In Verlaufsuntersuchungen mit funktioneller Bildgebung zeigen sich über mehrere Messungen hinweg abnehmende Aktivierungen in frontalen und parietalen Bereichen im Zusammenhang mit kognitiver Verschlechterung, sowohl bei Patienten mit Alzheimer oder MCI als auch bei älteren Kontrollen (1.4.2).

Im Überblick fällt auf, dass zwar mehrere Studien ein breites Spektrum an neuropsychologischen Tests durchführen, dies jedoch nicht auf den Bereich der funktionellen Bildgebung zutrifft. Die Befunde über zentralnervöse Aktivierungsveränderungen während verschiedener Aufgaben wurden an unterschiedlichen Stichproben erhoben und erlauben so keinen direkten Vergleich der einzelnen Funktionsbereiche innerhalb einer Person. Nur wenige Verlaufsstudien erfassen außerdem die Gehirnaktivierung zu mehreren Untersuchungszeitpunkten und in mehreren Diagnosegruppen. Dies ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass fMRT und PET relativ aufwändige, im Fall von PET invasive, und teure Verfahren sind und auch die Untersuchungssituation von Seiten der Probanden als unangenehm empfunden werden kann (z.B. laute Geräuschentwicklung, enge Röhre, Injektion von Kontrastmitteln).

Die vorliegende Arbeit umfasst eine prospektive Verlaufsstudie über den Zeitraum eines Jahres an Alzheimer-Patienten und gleichaltrigen gesunden Kontrollen mit funktioneller Nahinfrarotspektroskopie und ereigniskorrelierten Potentialen, sowie eine Vorstudie zur Etablierung eines visuell-räumlichen Paradigmas für fNIRS und Patienten mit Alzheimer. Bereits beschriebene Befunde in der kortikalen Aktivierung sollen dabei zunächst in drei Funktionsbereichen (visuell-räumliche Informationsverarbeitung, Wortflüssigkeit und sensorisches Gating) an einer großen Stichprobe mit NIRS gezeigt, erweitert und zueinander in Bezug gesetzt werden. Anschließend erfolgt für beide Gruppen eine zweite Messung im Abstand von 12 Monaten. Hiermit soll untersucht werden, ob und wie sich die kortikale Aktivierung in den drei untersuchten Funktionsbereichen über die Zeit hinweg in Abhängigkeit von Diagnose und kognitiver Leistungsfä-

higkeit verändert. Außerdem wird der Vorhersagewert der NIRS-Daten für die Veränderung in zwei gängigen Demenztests über ein Jahr hinweg geprüft.

Die abgeleiteten Hypothesen zu den im Rahmen der vorliegenden Arbeit betrachteten Funktionsbereichen lauten im Einzelnen:

1. Visuell-räumliche Funktionen:

- 1.1. Patienten mit Alzheimer-Erkrankung zeigen zum ersten Messzeitpunkt in einer abgeänderten Version der Line Orientation Aufgabe von Benton sowohl eine geringere parietale Aktivierung als auch eine schlechtere Leistung im Vergleich zu altersgematchten gesunden Kontrollen.
- 1.2. Im Verlauf eines Jahres zeigen sich bei gesunden Kontrollen keine signifikanten Veränderungen in der Line Orientation Aufgabe, weder in der Aktivierung noch in der Leistung
- 1.3. Alzheimer-Patienten weisen nach einem Jahr sowohl eine schlechtere Leistung im Line Orientation Test, als auch eine verringerte parietale Aktivierung im Vergleich zum ersten Messzeitpunkt auf.

2. Exekutive Funktionen:

- 2.1. Patienten mit Alzheimer-Erkrankung zeigen zum ersten Messzeitpunkt sowohl in der semantischen als auch in der phonologischen Version der Wortflüssigkeitsaufgabe eine schlechtere Leistung als gesunde Kontrollen. Gleichzeitig zeigen sie eine geringere aufgabenbezogene Aktivierung im dorsolateralen Präfrontalkortex.
- 2.2. Im Verlauf eines Jahres zeigen sich bei gesunden Kontrollen keine signifikanten Veränderungen in den beiden Versionen der Wortflüssigkeitsaufgabe, weder in der präfrontalen Aktivierung noch in der Leistung.
- 2.3. Alzheimer-Patienten weisen nach einem Jahr sowohl eine schlechtere Leistung als auch eine verringerte präfrontale Aktivierung im Vergleich zum ersten Messzeitpunkt auf.

3. Sensorisches Gating

- 3.1. Gesunde Kontrollen zeigen in frontal-temporalen Kortextbereichen stärkere fNIRS-Aktivierungen auf einen Doppelklickreiz als auf einen

einfachen Klickreiz als Ausdruck eines zentralnervösen Filtermechanismus.

- 3.2. Patienten mit Alzheimer-Erkrankung zeigen zum ersten Messzeitpunkt ein schlechteres sensorisches Gating, operationalisiert durch eine geringere P50-Suppression und eine geringere fNIRS-Aktivierung in frontal-temporalen Kortexregionen im Vergleich zu gesunden Kontrollen.
- 3.3. Im Verlauf eines Jahres lassen sich bei gesunden Kontrollen keine signifikanten Veränderungen im sensorischen Gating feststellen, weder in der P50-Suppression noch in der fNIRS-Aktivierung
- 3.4. Alzheimer-Patienten weisen nach einem Jahr ein geringeres sensorisches Gating auf als zum ersten Messzeitpunkt, sowohl in der P50-Suppression als auch in der fNIRS-Aktivierung.

4. Zusammenhang zwischen den Paradigmen

Aufgrund der bereits fortgeschrittenen Neuropathologie lassen sich bei Patienten mit Alzheimer-Erkrankung Zusammenhänge zwischen den einzelnen Funktionsbereichen feststellen, die sich bei gesunden Kontrollen nicht zeigen (s.1.1.5 und 1.3.2).

5. Vorhersage

Die funktionellen Daten zum ersten Messzeitpunkt erlauben eine Vorhersage der Veränderung in zwei typischen Demenztests (MMST und DemTect), wobei die Richtung dieses Effekts im vorhinein nicht bestimmt werden kann (s.1.4.2).

2. Methode

2.1 Studiendesign

Um die oben genannte Fragestellung zu untersuchen, wurde zunächst eine Vorstudie durchgeführt, in der die Eignung des Line Orientation Paradigmas für Patienten in leichten und mittleren Stadien der Alzheimer-Erkrankung sowie für ältere kognitiv nicht beeinträchtigte Versuchspersonen überprüft wurde. Es wurde ein quasiexperimenteller Versuchsplan gewählt. Zwei Gruppen (Patienten mit Alzheimer-Erkrankung und gleichaltrige gesunde Kontrollen) bearbeiteten die Line Orientation Aufgabe und eine neuropsychologische Testung.

Auch für die Hauptstudie kam ein quasiexperimenteller Versuchsplan mit Messwiederholung zum Einsatz. Zwei Gruppen (Patienten mit Alzheimer-Erkrankung und gleichaltrige gesunde Kontrollen) durchliefen im Abstand von einem Jahr jeweils drei Paradigmen mit funktioneller Bildgebung und eine neuropsychologische Testung.

Die Durchführung der Studie erfolgte nach Zustimmung durch die Ethikkommission des Universitätsklinikums Würzburg in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki.

2.2 Stichprobe

2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Alzheimer-Patienten: Eingeschlossen wurden Patienten mit einer leichten bis mittelschweren Alzheimer-Erkrankung. Sie sollten wenn möglich bereits nach ICD-10 und den NINCDS/ADRDA Kriterien diagnostiziert sein oder zumindest die Verdachtsdiagnose einer Alzheimer-Erkrankung erfüllen. Ausschlusskriterium waren ein MMST Wert unter 13, sowie das Nicht-Verstehen der Instruktion für die funktionelle Messung. Um die Interpretierbarkeit der NIRS-Daten zu erhalten, wurden außerdem Probanden ausgeschlossen, die in ihrer Krankheitsgeschichte einen Schlaganfall oder ein Schädelhirntrauma erlitten hatten oder bereits am Schädel operiert worden waren. Dieses Kriterium galt auch für gesunde Kontrollen. Die Einverständniserklärung wurde entweder von den Patienten selbst oder, wenn nötig, von ihren Betreuungspersonen unterschrieben.

Kontrollpersonen: Eingeschlossen wurde eine Gruppe vom Alter und Geschlecht mit den Patienten vergleichbarer Kontrollpersonen ohne neurologische oder psychiatrische Erkrankungen in der Vorgeschichte. Außerdem sollten keine Fälle von Alzheimer-Erkrankung bei Verwandten ersten Grades oder bedeutsame subjektive oder objektive Gedächtnisbeschwerden vorliegen. Des Weiteren wurden gesunde Kontrollpersonen nur in die Studie eingeschlossen, wenn sie in den beiden neuropsychologischen Screeningtests (MMST und DemTect) zu beiden Untersuchungszeitpunkten für ihr Alter angemessene Leistungen zeigten (MMST > 26, DemTect > 12).

2.2.2 Stichprobenbeschreibung

Vorstudie: Es wurden 13 Patienten mit Alzheimer-Erkrankung und 13 gesunde Kontrollen untersucht. Beide Gruppen unterschieden sich nicht in Alter (AD-Patienten: 61.7 ± 6.2 Jahre, Kontrollen: 61.8 ± 5.5 Jahre; $t_{24} = .07$, $p = .95$), Geschlechtsverteilung (jeweils vier Frauen und neun Männer) und Händigkeit (nur Rechtshänder). AD-Patienten wiesen einen durchschnittlichen Punktwert von 23.0 ± 3.37 im MMST und 10.62 ± 5.17 im DemTect auf. Somit lagen sie deutlich unterhalb des Normbereichs für ihre Altersgruppe (> 27 Punkte im MMST; > 12 Punkte im DemTect). Die gesunden Kontrollen der Vorstudie wurden nicht mit dem MMST und dem DemTect getestet. Neun Patienten erhielten eine Alzheimer-spezifische Medikation (3 Donepezil, 5 Galantamin, 1 Memantine). In der gesamten Stichprobe wurden sechs Personen gegen zu hohen Blutdruck (3 Patienten / 3 Kontrollen) und zwei gegen Schilddrüsenunterfunktion (1 Patient / 1 Kontrolle) behandelt. Drei Personen nahmen regelmäßig Acetylsalicylsäure (1 Patient / 2 Kontrollen), vier Personen Betablocker (2 Patienten / 2 Kontrollen) ein. In der Patientengruppe wurden Probanden mit folgenden psychoaktiven Medikamenten behandelt: Antidepressiva (8 Patienten), Antikonvulsiva (2 Patienten), Lorazepam (1 Patient), Antipsychotika (2 Patienten), Parkinsonmedikation (1 Proband). Kein Teilnehmer aus der Kontrollgruppe wies eine psychiatrische oder neurologische Erkrankung in der Vorgeschichte auf.

Hauptstudie

T1: Zum ersten Messzeitpunkt wurden 73 Patienten mit Alzheimer-Erkrankung und 71 gesunde Kontrollen in die Studie eingeschlossen. Die beiden Gruppen unterschieden sich statistisch nicht in Alter, Geschlechterverteilung und Händigkeit, jedoch in ihrer Leistung im MMST und DemTect (s. Tabelle 1). Erwartungsgemäß zeigten alle Kontrollen hier eine im Normbereich ihrer Altersgruppe liegende Leistung, während Patienten mit Alzheimer-Erkrankung deutliche Defizite aufwiesen.

Tabelle 1 Stichprobenbeschreibung T1

	AD (n=73)	Kontrollen (n=71)	Test-Statistik
Alter (Jahre)	66.5	67.1	$t_{128} = -0.47$ p = .64
Geschlecht w/m	37/36	39/32	$\chi^2 = 0.47$ p = .51
Händigkeit r/l	71/2	69/2	$\chi^2 = 0.29$ p = 1.0 #
MMST (0-30 Punkte)	24.4	29.1	$t_{79} = -8.29$ p < .001
DemTect (0-18 Punkte)	10.2	16.3	$t_{101} = -13.24$ p < .001

Anmerkungen: Mittelwerte (Alter, MMST, DemTect) und Häufigkeiten (Geschlecht, Händigkeit); AD = Patienten mit Alzheimer-Erkrankung; w = weiblich, m = männlich, r = Rechtshänder, l = Linkshänder, Test-Statistik: Chi-Quadrat mit $df = 1$ und t-Test für unabhängige Stichproben; # = Signifikanzniveau nach Fishers exaktem Test (1-seitig), da die erwartete Häufigkeit einzelner Zellen < 5 war.

Zweiundzwanzig Patienten erhielten eine Alzheimer-spezifische Medikation (8 Donepezil, 6 Galantamin, 8 Memantine). In der gesamten Stichprobe wurden 46 Personen gegen zu hohen Blutdruck (20 Patienten / 26 Kontrollen), 24 gegen Schilddrüsenunterfunktion (10 Patienten / 14 Kontrollen), vier gegen Diabetes

mellitus Typ II (2 Patienten / 2 Kontrollen), drei gegen Asthma Bronchiale (1 Patient/ 2 Kontrollen) und eine Kontrolle gegen Gicht behandelt. Vierundvierzig Personen nahmen regelmäßig Acetylsalicylsäure (24 Patienten /20 Kontrollen), 16 Personen Betablocker (6 Patienten / 10 Kontrollen) ein. In der Patientengruppe wurden Probanden außerdem mit folgenden psychoaktiven Medikamenten behandelt: Antidepressiva (16 Patienten), Antikonvulsiva (4 Patienten), Neuroleptika (10 Patienten), Benzodiazepin (3 Patienten), Parkinsonmedikation (1 Patient). Patienten mit Alzheimer-Erkrankung wiesen folgende psychiatrische Erkrankungen in der Vorgeschichte auf: Depressive Episode (10 Patienten), Anpassungsstörung (2 Patienten), Alkoholkrankung (3 Patienten) und Angsterkrankung (1 Patient).

T2: Zur Wiederholungsmessung nach einem Jahr konnten 14 Patienten mit Alzheimer-Erkrankung und 51 gesunde Kontrollen erneut rekrutiert werden, die sich in Alter, Geschlechterverteilung und Händigkeit nicht unterschieden (s. Tabelle 2). Auch zu T2 lagen die neuropsychologischen Testwerte aller Kontrollprobanden im altersgemäßen Normbereich. Die Patienten mit AD zeigten eine deutlich schlechtere Leistung (s. Tabelle 2).

Veränderungen von T1 zu T2: In beiden Gruppen gab es Veränderungen bezüglich der neuropsychologischen Testwerte über das 1-Jahres-Intervall hinweg. Die Gruppe der Alzheimer-Patienten zeigte nach einem Jahr eine deutlich schlechtere Leistung im DemTect (T1: 10.3 ± 3.5 , T2: 7.6 ± 5.2 ; $t_{13} = 3.0$, $p < .05$), während die Leistung im MMST statistisch unverändert blieb (T1: 25.4 ± 3.8 , T2: 22.9 ± 7.4 ; $t_{13} = 1.76$, $p = .10$, $d = .50$). Kontrollen schnitten bei der Wiederholungsmessung im MMST schlechter ab als zum ersten Testzeitpunkt (T1: 29.2 ± 0.7 , T2: 28.8 ± 1.0 ; $t_{50} = 2.14$, $p < .05$, $d = 0.33$), wohingegen sich der Punktwert im DemTect nicht veränderte (T1: 16.3 ± 1.6 , T2: 16.4 ± 1.8 ; $t_{50} = -0.24$, $p = .82$). Die Effekstärken (Cohens d , s. 2.4.1) für den MMST (Patienten: 0.50, Kontrollen: 0.33) lassen vermuten, dass für Patienten doch eine Verschlechterung stattgefunden hat und die fehlende Signifikanz wohl auf die geringe Wiederholungstichprobe zurückzuführen ist.

Tabelle 2 Stichprobenbeschreibung T2

	AD (n=14)	Kontrollen (n=51)	Test-Statistik
Alter (Jahre, T1)	67.3	66.6	$t_{140} = -0.408$ $p = .68$
Geschlecht w/m	5/9	27/24	$\chi^2 = 1.304$ $p = .37$
Händigkeit r/l	14/0	50/1	$\chi^2 = 0.279$ $p = .79 \#$
MMST (T1) (0-30 Punkte)	25.4	29.2	$t_{13} = -6.640$ $p < .01$
DemTect (T1) (0-18 Punkte)	10.3	16.3	$t_{15} = -9.283$ $p < .001$
MMST (T2) (0-30 Punkte)	22.9	28.8	$t_{13} = -5.608$ $p < .05$
DemTect (T2) (0-18 Punkte)	7.6	16.4	$t_{14} = -10.259$ $p < .001$
Untersuchungs- Abstand (Monate)	12.5	12.6	$t_{63} = -0.402$ $p = .69$

Anmerkungen: Mittelwerte (Alter, MMST, DemTect) und Häufigkeiten (Geschlecht, Händigkeit); AD = Patienten mit Alzheimer-Erkrankung; w = weiblich, m = männlich, r = Rechtshänder, l = Linkshänder, Test-Statistik: Chi-Quadrat mit $df = 1$ und t-Test für unabhängige Stichproben; # = Signifikanzniveau nach Fishers exaktem Test (1-seitig), da die erwartete Häufigkeit einzelner Zellen < 5 war.

Tabelle 3: Auswertbare Versuchspersonen pro Paradigma

Paradigma	AD (n=73)	Kontrollen (n=71)
Line Orientation T1	56	67
VFT Buchstaben T1	72	68
VFT Kategorien T1	72	68
P50 T1	36	61
Line Orientation T2	9	48
VFT Buchstaben T2	13	49
VFT Kategorien T2	14	49
P50 T2	12	45

Anmerkungen: T1 = erster Messzeitpunkt, T2 = zweiter Messzeitpunkt, VFT = Wortflüssigkeit, P50 = Sensorisches Gating.

2.2.3 Dropouts

In der Hauptuntersuchung gab es mehrere Möglichkeiten für Dropouts aus der Studie. Eine große Anzahl von Patienten mit AD konnte nach einem Jahr nicht für die Wiederholungsmessung rekrutiert werden (Dropout-Rate: 81%). Bei Kontrollen fiel dieser Dropout wesentlich geringer aus (Dropout-Rate: 28%). Da die Teilnahme auf freiwilliger Basis erfolgte, mussten keine Gründe zum Ausscheiden aus der Studie angegeben werden (s. auch 4.6).

Auch innerhalb einer Messung konnten Dropouts auftreten. Dies war der Fall, wenn eine Versuchsperson die Messung abbrach, bevor alle drei Paradigmen

bearbeitet werden konnten. Außerdem kam es vor, dass Patienten die Instruktion für einzelne Aufgaben (insbesondere für die Line Orientation Aufgabe) nicht verstanden. Tabelle 3 gibt einen Überblick über die Anzahl von auswertbaren Versuchspersonen für jedes Paradigma.

2.3 Untersuchungsdurchführung und Messinstrumente

2.3.1 Untersuchungssituation

Vorstudie

Die neuropsychologische Testung und die Untersuchung mit NIRS fanden an einem Termin in einem ruhigen, abgeschirmten Laborraum der Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik der Universität Würzburg statt. Die Versuchspersonen saßen auf einem bequemen Stuhl mit Blick auf einen handelsüblichen Bildschirm, auf dem die visuellen Reize des Line Orientation Paradigmas gezeigt wurden. Während der Bearbeitung der Aufgabe wurde die Veränderung von oxygeniertem und deoxygeniertem Hämoglobin mit einer 24 Kanal NIRS-Haube über dem Parietalkortex gemessen.

Hauptstudie

Sowohl die neuropsychologische Testung als auch die Untersuchung mit NIRS und EEG fand in einem ruhigen, abgeschirmten Laborraum der Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik der Universität Würzburg statt. Wenn möglich, wurden neuropsychologische Tests und funktionelle Paradigmen an einem Tag durchgeführt. War dies nicht möglich, lagen nie mehr als 24 Stunden zwischen den beiden Teilen der Untersuchung. Während der funktionellen Messung saßen die Versuchspersonen auf einem bequemen Stuhl mit Blick auf einen handelsüblichen Bildschirm, auf dem die visuellen Reize der Line Orientation Aufgabe gezeigt wurden. Während des P50-Doppelklick-Paradigmas hing auf Höhe des Bildschirms ein schwarzes Pappkreuz. Die Versuchspersonen wurden gebeten während der Ableitung auf das Kreuz zu sehen um übermäßige Blickbewegungen zu vermeiden.

Die Wiederholungsmessung erfolgte nach einem Jahr. Bei Patienten mit Alzheimer-Erkrankung betrug der Abstand zwischen den beiden Messungen 12.5 Monate (± 0.65), bei den Kontrollen 12.6 Monate (± 1.13). Die beiden Gruppen

unterschieden sich nicht hinsichtlich des Untersuchungsabstandes ($t_{63} = -0.402$; $p = .69$).

2.3.2 Untersuchungsablauf

Vorstudie

Vor der NIRS-Untersuchung wurden der Mini-Mental Status Test und der DemTect mit den AD-Patienten durchgeführt. Anschließend wurde Pz nach dem internationalen 10-20 System (Jasper, 1958) ausgemessen, mit einem roten Kajalstift markiert und die NIRS-Haube auf dem Hinterkopf der Probanden platziert (vgl. 2.3.3). Danach bearbeiteten die Probanden das sechsminütige Line Orientation Paradigma.

Hauptstudie

Zu Beginn jeder Untersuchung wurden der Mini-Mental Status Test und der DemTect durchgeführt. Kontrollpersonen beantworteten des Weiteren einen Fragebogen zu neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen in der Vorgeschichte (s. 2.2.1), der u. a. den Kurzfragebogen des SKID-I enthielt sowie Fragen zu Vorerkrankungen, Medikamenteneinnahme und Fällen von Alzheimer-Erkrankung bei Verwandten ersten Grades. Für Patienten wurden diese Angaben aus der Krankenakte entnommen.

Vor den funktionellen Paradigmen wurden die 10/20-System EEG-Punkte Fz, Cz, Pz, Oz, T3, T4 und Fp2 für die Platzierung der Elektroden bzw. die Orientierung der NIRS-Haube ausgemessen und mit einem roten Kajalstift angezeichnet.

Danach durchliefen die Versuchspersonen nacheinander die Line Orientation Aufgabe, die Wortflüssigkeits-Aufgabe und das P50-Doppelklick-Paradigma. Die Gesamtdauer einer Untersuchung betrug ca. zwei Stunden. Eine Randomisierung der Paradigmen fand aus mehreren Gründen nicht statt: Um die Versuchszeit einerseits so kurz wie möglich zu halten erfolgte zuerst die Line Orientation-Aufgabe mit der 52-Kanal NIRS-Haube über parietalen Bereichen. Anschließend wurde die Anordnung der NIRS-Optoden für die folgenden Paradigmen auf eine 2 x 22 Haube umgesteckt und die Elektroden für die Ableitung des ereigniskorrelierten P50-Paradigmas angebracht. Mehrfaches Umstecken hätte die Ver-

suchszeit unnötig verlängert. Auf der anderen Seite wurde das P50-Doppelklick-Paradigma stets als letztes durchgeführt, weil es keine aktive Mitarbeit von Seiten der Versuchsteilnehmer erfordert. Außerdem ist das sensorische Gating, gemessen an der P50-Suppression, robust gegen Ermüdungs- oder Aufmerksamkeitseffekte (Kisley, Olincy & Freedman, 2001). Da Alzheimer-Patienten aufgrund ihrer Erkrankung an rascher kognitiver Ermüdung leiden, wurde so ein Aufmerksamkeitseffekt (Reihenfolgeeffekt) bei den beiden vorher durchgeführten Paradigmen vermieden. Nach Abschluss der Untersuchung wurden alle Probanden um ihr Einverständnis für eine erneute Kontaktaufnahme im folgenden Jahr gebeten, das freiwillig durch Unterzeichnung eines entsprechenden Formulars gegeben wurde.

Der Ablauf der Wiederholungsmessung nach einem Jahr war identisch mit der ersten Messung.

2.3.3 Line Orientation Aufgabe (visuell-räumliche Orientierung)

Die Line Orientation Aufgabe bestand aus einem Blockdesign (s. Anhang A). Es wurden je 3 Blöcke einer räumlichen Zuordnungsaufgabe und einer Kontrollaufgabe abwechselnd bearbeitet. Ein Block dauerte 30 s. Zwischen den Blöcken lag eine ebenfalls 30 s lange Pause. Die Dauer der gesamten Line Orientation Aufgabe betrug 6 Minuten. Die gezeigten Reize entsprachen leicht abgeändert dem Benton Line Orientation Test (Gur et al., 2000). Als Stimulusmaterial für die räumliche Zuordnungsbedingung diente eine halbkreisförmige Anordnung von verschiedenfarbigen Linien (rot, blau, grün und gelb), deren Orientierung mit einem darüber präsentierten Pfeil abgeglichen werden sollte (vgl. Abbildung 4). Die Seite und Farbe der parallel zum Pfeil verlaufenden Linie wurden mündlich von der Versuchsperson angegeben (Abb. 4a: richtige Antwort: „links blau“). Die Antwort wurde vom Versuchsleiter durch Tastendruck aufgezeichnet. Ohne Pause folgte das nächste Trial bis zum Ende des Blocks nach 30 s. Nach einer 30 s langen Pause (schwarzer Bildschirm) folgte ein Block der Kontrollaufgabe. Hier stand der Pfeil senkrecht. Die Versuchsperson sollte die wechselnde Farbe des Pfeils angeben (Abb. 4b: richtige Antwort: „rot“). Auch in der Kontrollbedingung wurden die Antworten der Versuchsperson vom Versuchsleiter durch Tastendruck aufgezeichnet. Zeitgleich zur Bearbeitung des Paradigmas erfolgte die

Messung der kortikalen Oxygenierungsveränderung. In der Vorstudie wurde eine 4 x 4 Haube (24 Kanäle) mittig über Pz aufgesetzt. Für die Hauptstudie wurde eine 52-Kanal-Haube (3 x 11 Optoden) über okzipito-parietalen Bereichen verwendet (s. Abbildung 5). Die mittlere Optode der untersten Reihe (26 blau) wurde dabei auf die Elektrodenposition Oz nach dem internationalen 10/20-System (Jasper, 1958) platziert und die Haube dann entlang einer gedachten Linie in Richtung T3 und T4 orientiert. Die Versuchspersonen wurden instruiert während der gesamten Line Orientation Aufgabe auf den Bildschirm zu sehen, sich nicht zu bewegen und nur in den Aufgabenblöcken zu sprechen.

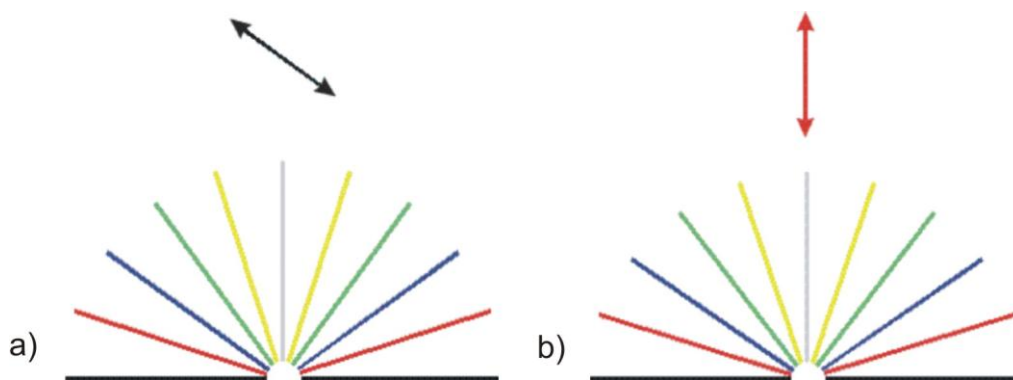


Abbildung 4: Stimulusmaterial für die Line Orientation Aufgabe a) räumliche Zuordnungsbedingung, b) Farbbenennung (Kontrollbedingung).

2.3.4 Wortflüssigkeitsaufgabe

Die Wortflüssigkeitsaufgabe folgte ebenfalls einem Blockdesign (s. Anhang A). Wie in der zuvor beschriebenen Line Orientation Aufgabe wechselten sich 30 s lange Aufgabenblöcke mit 30 s Ruhe ab. Zwei Versionen der Wortflüssigkeitsaufgabe wurden bearbeitet: Eine Buchstabenversion und eine Kategorienversion. In jeder Version gab es drei Wortflüssigkeitsaufgaben- und drei Kontrollaufgabenblöcke. In der Buchstabenbedingung sollte die Versuchsperson innerhalb eines 30 Sekunden langen Wortflüssigkeitsaufgabenblocks möglichst viele Substantive mit einem bestimmten Anfangsbuchstaben (z.B. „A“) nennen. Nach 30 Sekunden Pause folgte dann als Kontrollaufgabe das langsame, kontinuierliche Aufzählen der Wochentage. In der Kategorienversion sollten möglichst viele Wörter genannt werden, die einem bestimmten Überbegriff (z.B. „Tiere“) zuge-

ordnet werden können. Der Ablauf und die Kontrollaufgabe waren identisch mit denen der Buchstabenversion. Als Anfangsbuchstaben wurden „A“, „F“ und „S“, als Kategorien „Tiere“, „Früchte“ und „Blumen“ verwendet. Die Anzahl der aufgezählten Wörter wurde vom Versuchsleiter notiert. Eine Aufgabenversion dauerte 6 Minuten, die ganze Wortflüssigkeitsaufgabe somit 12 Minuten. Die Reihenfolge der Aufgabenversionen wurde zwischen den Versuchspersonen randomisiert. Zeitgleich zur Bearbeitung der Wortflüssigkeitsaufgabe erfolgte die NIRS-Messung mit einer 2 x 22-Kanal-Haube über fronto-temporalen Bereichen. Die vorletzte Optode der untersten Reihe wurde auf der Position T3 bzw. T4 des internationalen 10/20-Systems (Jasper, 1958) aufgesetzt und die Haube dann entlang einer gedachten Linie in Richtung Fpz orientiert. Diese Orientierung ermöglichte die Messung von aufgabenrelevanten Bereichen des frontalen Kortex (vgl. Schecklmann et al., 2008; s. Abbildung 6). Um Artefakte zu vermeiden wurden die Versuchspersonen instruiert, während der Messung die Augen zu schließen, sich nicht zu bewegen, die Zähne nicht aufeinander zu beißen und nur in den Aufgabenblöcken zu sprechen.

2.3.5 Paradigma zum Sensorischen Gating

Das sensorische Gating wurde über die P50-Suppression gemessen (s. 1.3.4). Dazu wurden den Probanden 50 Doppelklicks (Interklickabstand 500 ms) und 50 Einzelklicks über Kopfhörer vorgespielt. Ein Klickreiz bestand aus einem 3 ms langen akustischen Rechteckimpuls. Der Abstand zwischen den Trials betrug 10 s (s. Anhang B). Die Einzelklicktrials wurden für die Kontrastierung gegen die Doppelklicktrials in der Nahinfrarotspektroskopie benötigt (nach Ehliis et al. 2009). Um unnötige Augen- und Kopfbewegungen zu vermeiden wurden die Versuchspersonen instruiert, ein ca. 80 cm von ihnen entferntes Pappkreuz zu fixieren. Während des P50-Doppelklick-Paradigmas erfolgte die Messung des EEGs durch die 9 angebrachten Elektroden (s. 2.3.7 Elektrophysiologische Methodik) und die Messung der kortikalen Oxygenierungsveränderung mit der 2 x 22-Kanal-Haube über fronto-temporalen Bereichen (nach Ehliis et al., 2009). Die Haube blieb dabei in derselben Position wie während der Wortflüssigkeitsaufgabe. Die Gesamtlänge des P50-Doppelklick-Paradigmas betrug 18 Minuten mit einer kurzen Pause nach 9 Minuten.

2.3.6 Nah-Infrarot Spektroskopie (NIRS)

Vorstudie

Die Veränderungen des oxygenierten und deoxygenierten Hämoglobins wurden mit Hilfe des ETG-100 Optical Topography Systems (Hitachi Medical Co., Japan) mit einer 24-Kanalhaube, bestehend aus 8 Emittlern und 8 Detektoren, aufgezeichnet.

Das ETG-100 Optical Topography System verwendet Wellenlängen im Bereich von 787 ± 5 und 827 ± 5 nm. Die zeitliche Auflösung beträgt 10 Hz. Als abhängige Variablen der Hirnfunktion wurden O_2Hb und HHb verwendet.

Durch ein Moving-Average Verfahren mit einem Zeitfenster von 5 s wurden zunächst alle hohen Frequenzen aus dem Signal entfernt. Anschließend wurde durch eine lineare Anpassung eine Driftkorrektur durchgeführt. Der Zeitverlauf für $[O_2Hb]$ und $[HHb]$ wurde für die drei Blöcke einer Bedingung mittels des ETG-100 Integral-Modus gemittelt und im ASCII-Format exportiert. Für die weitere Auswertung wurden die beiden exportierten Zeitreihen in drei Abschnitte gegliedert: 10 s Baseline, 30 s Aktivierung und 20 s Ruhe. Zur statistischen Analyse wurden $[O_2Hb]$ und $[HHb]$ über die drei Zeitsegmente gemittelt.

Hauptstudie

Die funktionellen Daten bezüglich der Veränderung des oxygenierten und deoxygenierten Hämoglobins wurden mit Hilfe des ETG-4000 Optical Topography Systems aufgezeichnet (Hitachi Medical Co., Japan). Für die Line Orientation Aufgabe wurde ein 52-Kanalsystem aus 17 Emittlern und 16 Detektoren in einer 3×11 Anordnung verwendet (s. Abbildung 5). Der Optodenabstand betrug 3 cm. Die funktionellen NIRS-Daten während der Wortflüssigkeitsaufgabe und dem P50-Doppelklick-Paradigma wurden mit 44 Kanälen gemessen. Diese verteilten sich auf zwei Probesets mit jeweils 22 Kanälen gebildet aus jeweils 8 Emittlern und 7 Detektoren in der Anordnung 3×5 (s. Abbildung 6). Auch hier betrug der Optodenabstand 3 cm.

Das ETG-4000 Optical Topography System verwendet Wellenlängen im Bereich von 695 ± 20 und 830 ± 20 nm. Die zeitliche Auflösung beträgt 10 Hz. Als abhängige Variablen der Hirnfunktion wurden O_2Hb und HHb verwendet.

Der erste Schritt der Datenverarbeitung bestand aus einem Moving-Average Verfahren mit einem Zeitfenster von 5 s. Dadurch wurden hohe Frequenzen aus dem Signal entfernt. Anschließend durchliefen die Daten einen Hochpass-Filter mit 9 diskreten Cosinus-Basis-Funktionen (Friston et al., 1995).

Für alle drei Paradigmen (Line Orientation Aufgabe und Wortflüssigkeitsaufgabe: Block-Design, Sensorisches Gating Paradigma: Event-Related-Design) wurde eine modellbasierte Auswertung gewählt. Die Daten wurden gemäß der fMRT- und fNIRS-Literatur (Friston et al., 1995; Plichta et al., 2007) mit der Methode der kleinsten Quadrate analysiert. Dabei dient eine Gamma-Funktion mit zwei Parametern (Zeitpunkt des Maximums und Standardabweichung) als Modell für die hämodynamische Antwortfunktion (HRF). Als Zeitpunkt des Maximums nach einem Reiz wurden für O₂Hb und HHb 8 s, als Standardabweichung 2.5 s angenommen. Der Beginn eines Blocks bzw. eines Trials wurde als Stickfunktion modelliert und anschließend mit der HRF gefaltet. Für das Block-Design wurde die HRF über die Dauer des gesamten Blocks (30 s) modelliert, für das Event-Related-Design einmalig nach jedem Trial. Dies erfolgte getrennt für die unterschiedlichen Bedingungen der einzelnen Paradigmen (Line Orientation: Line Orientation und Farbbenennung, Wortflüssigkeitsaufgabe: Buchstaben bzw. Kategorien und Wochentage, Sensorisches Gating: Einzelklick und Doppelklick). Als Maß für die Hirnaktivität wurden aus dem Vergleich zwischen Modell und Rohdaten Beta-Gewichte geschätzt. Als geschätztes Maß für die BOLD-Antwort gibt der Test von Beta-Gewichten nach Plichta et al. (2007) an, ob ein Gehirnareal durch die experimentelle Bedingung aktiviert wird.

Um die Güte der Daten beurteilen zu können wurden vorab die Veränderungen von [O₂Hb] und [HHb] für den Zeitverlauf der Messung betrachtet. Als Ausschlusskriterium galt ein Kanalausfall in einer der ROIs (Line Orientation: 1 Patient / 2 Kontrollen; Wortflüssigkeitsaufgabe: 1 Kontrolle) oder eine sehr schnelle Signalveränderung in einem der ROI-Kanäle, deren Amplitude über 2.5 Standardabweichungen von der Baseline hinausging und unabhängig von den Aktivierungsbedingungen beobachtet werden konnte (Line Orientation: 1 Patient / 2 Kontrollen, Wortflüssigkeitsaufgabe: 1 Patient / 2 Kontrollen, sensorisches Gating: 2 Patienten / 2 Kontrollen).

2.3.7 Elektrophysiologische Methodik

Während des Paradigmas zum sensorischen Gating wurde das EEG mithilfe eines 64-Kanal EEG-Verstärkers (BrainAmp, Brain Products, München) und der Datenaufzeichnungssoftware *Vision Recorder* (Brain Products, München) aufgezeichnet. Insgesamt wurden neun Elektroden verwendet. Vier Elektroden wurden gemäß dem internationalen 10/20-System (Jasper, 1958) auf den Positionen Fp2, Fz, Cz und Pz platziert. Drei weitere Elektroden neben dem linken und dem rechten Auge sowie unterhalb des rechten Auges dienten dazu Augenbewegungen während der Versuchsdurchführung aufzuzeichnen. Zur Erdung des Signals wurde eine Elektrode an der Position FCz verwendet. Zur Referenzierung des Signals wurde eine Elektrode auf der Oberseite der Nase platziert. Die Aufnahme rate betrug 1000 Hz, der Bandpassfilter lag bei 0.1 – 40 Hz. Die Impedanzen wurden während der Aufzeichnung stets unter 5 kOhm gehalten.

Die Analyse der EEG-Daten erfolgte mit dem Programm *Vision Analyzer* (Version 1.05; Brain Products, München). Zu Beginn wurden die Daten erneut mit einem Bandpass von 0.1 - 70 Hz gefiltert. Anschließend wurden die Blinzelartefakte gemäß dem im *Vision Analyzer* zur Verfügung stehenden Algorithmus von Gratton und Coles (1989) korrigiert. Mit der darauf folgenden automatischen Artefaktkorrektur wurden Segmente ausgeschlossen, die eine Amplitude von mehr als 70 μV enthielten oder einen maximalen Spannungsanstieg von mehr als 70 μV von einem Abtastpunkt zum nächsten aufwiesen. Im Anschluss daran wurden die verbleibenden artefaktfreien Epochen (10 ms vor bis 200 ms nach der Reizdarbietung) über die verschiedenen Bedingungen (1. Klickreiz, 2. Klickreiz) gemittelt. Versuchsteilnehmer, für die nach der beschriebenen Prozedur in einer Bedingung weniger als 30 artefaktfreie Epochen zur Verfügung standen, wurden aus der Analyse ausgeschlossen (1 Patient / 2 Kontrollen).

Die Amplitude des P50-Potentials wurde gemäß der von (Nagamoto, Adler, Waldo & Freedman, 1989) beschriebenen Methode bestimmt. Folglich wurde der höchste positive Ausschlag zwischen 40 und 80 ms nach S1 als Peak der P50-Welle definiert. Der Peak des P50-Potentials nach S2 wurde in einem Intervall ± 10 ms um den Peak nach S1 bestimmt. Lag der P50-Peak nach dem ersten Reiz also beispielsweise bei 50 ms, wurde der P50-Peak nach dem zweiten Reiz in einem Fenster zwischen 40 und 60 ms detektiert. Die Amplituden A(S1) und

A(S2) wurden als die maximale Differenz zwischen dem positiven P50-Peak und dem vorhergehenden tiefsten Signalpunkt definiert (Tal-zu-Peak Analyse). Da diese Methode mit relativen Peakwerten arbeitet wurde keine Baselinekorrektur durchgeführt. Aus den an der Elektrodenposition ermittelten Amplituden A(S1) und A(S2) wurde nach der Formel von (Freedman et al., 1991) $Q = A(S2) / A(S1)$ der Gating-Quotient Q berechnet. Falls nach S2 kein P50 Peak bestimmt werden konnte, wurde für A(S2) der Wert 0 angenommen, was einer Amplitudenreduktion um 100% entspricht (Nagamoto et al., 1989). Personen, bei denen nach den beschriebenen Algorithmen kein P50-Peak auf S1 ermittelt werden konnte, wurden aus der Auswertung ausgeschlossen (2 Patienten / 1 Kontrolle). Die vorliegende Arbeit verwendet den Gating-Quotienten wegen der Vergleichbarkeit mit bereits veröffentlichten Studien zum sensorischen Gating bei Alzheimer-Patienten, obwohl die Test-Retest-Reliabilität des Quotienten im Vergleich zur Differenz als gering beschrieben wird (s. 1.3.4). Abschließend soll jedoch auch die Aussagekraft der Differenz untersucht werden (s. Anhang H).

2.3.8 Neuropsychologische Testverfahren

Zu einer kurzen Überprüfung des kognitiven Status der Untersuchungsteilnehmer wurden der Mini-Mental-Status-Test und der Demenz Detektionstest durchgeführt. Neben der Überprüfung der Einschlusskriterien (s. 2.2.1) dienten die Punktwerte der beiden Tests als Kriterien für verschiedene Fragestellungen, wie zum Beispiel dem Zusammenhang zwischen dem kognitiven Status und der Gehirnaktivierung, und als abhängige Variable für die multiple Regressionsanalyse (s. 2.4.1).

Mini-Mental-Status-Test (MMST)

Der MMST ist ein kurzer Screening-Test für kognitive Defizite bei älteren Patienten (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975; deutsche Adaption von Kessler, Markowitsch & Denzler, 2000). Weltweit ist er der am häufigsten angewandte Demenztest, sowohl im klinischen als auch im wissenschaftlichen Bereich (Carcaillon, Amieva, Auriacombe, Helmer & Dartigues, 2009; Holsinger, Deveau, Boustani & Williams, 2007). Er wird als Interview durchgeführt und dauert etwa 5-10 Minuten. Er besteht aus den fünf Aufgabenblöcken Orientie-

rung, Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit, Erinnerungsfähigkeit und Sprache. Im ersten Teil werden zehn Informationen zur zeitlichen und räumlichen Orientierung des Probanden abgefragt (Datum, Wochentag, Stadt usw.). Im zweiten Teil wird die Merkfähigkeit anhand von drei Substantiven überprüft, die fehlerfrei wiedergegeben werden müssen. Eine Aufmerksamkeitsprüfung erfolgt im dritten Teil anhand einer sukzessiven Rechenaufgabe (von 100 in Siebenerschritten rückwärts zählen). Zur Testung der Erinnerungsfähigkeit werden im vierten Teil die drei Wörter aus der zweiten Aufgabe wieder abgefragt. Im fünften Teil werden sprachliche und visuell räumliche Fähigkeiten geprüft. Neben der Benennung zweier Gegenstände und der Wiederholung eines Satzes werden auch einfache Handlungen auf Sprachkommandos sowie Lese- und Schreibfähigkeit geprüft. Zuletzt erfolgt das Abzeichnen einer geometrischen Figur. Die Gesamtpunktzahl bei der korrekten Bearbeitung aller Aufgaben ist 30. Mungas (1991) schlägt folgende Einteilung zur Interpretation der Punktwerte vor: 25-30 keine kognitive Beeinträchtigung, 21-24 leichte Beeinträchtigung, 10-20 mittlere Beeinträchtigung und < 10 Punkte schwere Beeinträchtigung.

Der MMST besitzt eine gute Validität was die Unterscheidung zwischen Personen mit und ohne kognitive Beeinträchtigung betrifft. Zusätzlich zeichnet er sich durch eine gute Interrater-Reliabilität ($r = .83$) und Retest-Reliabilität ($r = .89$, Abstand 24 Stunden) aus (Kessler, Markowitsch & Denzler, 2000). Außerdem korreliert sein Punktwert bei Patienten mit Alzheimer-Erkrankung mit dem Ausmaß an krankheitsbedingter Atrophie im Hippocampus (Babiloni et al., 2009; Laakso et al., 1995; Yamaguchi et al., 2002; Yavuz et al., 2007) und auch in kortikalen Arealen (Fjell, Amlie, Westlye & Walhovd, 2009). Vor allem die Punktwerte in Bezug auf die räumliche Orientierung und den verzögerten Abruf besitzen laut Tierney, Szalai, Dunn, Geslani & McDowell (2000) einen sehr hohen prädiktiven Wert was die Entwicklung einer Alzheimer-Erkrankung im Zeitraum von zwei Jahren angeht.

Nachteile des MMST sind zum einen seine niedrige Sensitivität für leichte Demenzen (Tierney, Szalai, Dunn, Geslani & McDowell, 2000) und seine Abhängigkeit von Alter und Bildung (Tombaugh & McIntyre, 1992). Der in der vorliegenden Studie verwendete Cutoff-Wert von 26 Punkten besitzt laut Tierney, Szalai, Dunn, Geslani & McDowell (2000) eine Sensitivität von 59% und eine Spezi-

fität von 85% für das Vorliegen einer Alzheimer-Erkrankung. Somit zeigen 85% der gesunden Kontrollen einen höheren Punktwert, weshalb dieser Wert sich gut für die Charakterisierung der Kontrollgruppe eignet.

Demenz Detektionstest (DemTect)

Der DemTect ist ein neuropsychologischer Test, der speziell zur Früherkennung von dementiellen Erkrankungen entwickelt wurde (Kalbe et al., 2004). Er wurde konzipiert um beginnende kognitive Defizite unabhängig von Alter und Bildung zu erfassen. Wie der MMST wird er als Interview durchgeführt und dauert ca. 10 Minuten. Als Grundlage für die Testkonstruktion dienten die Ergebnisse zahlreicher wissenschaftlicher Untersuchungen. Er besteht aus fünf Untertests: Unmittelbarer und verzögerter Abruf einer 10-Item Wortliste, Umwandeln von Zahlen, eine Wortflüssigkeitsaufgabe und Zahlenspanne rückwärts.

Der unmittelbare und verzögerte Abruf einer aus zehn Substantiven bestehenden Wortliste prüft ein generelles Gedächtnisdefizit, das als Kardinalsymptom für die Alzheimer-Erkrankung und MCI gilt (McKhann et al., 1984; Petersen et al., 2001). Die Aufgabe Zahlen in Wörter (z.B. 209 in zweihundertneun) und Wörter in Zahlen (z.B. sechshunderteinundachtzig in 681) umzuwandeln untersucht den Wechsel zwischen dem verbalen und dem numerischen Codierungssystem. Schon in sehr frühen Stadien von dementiellen Erkrankungen zeigen sich hier charakteristische Fehler (Kalbe & Kessler, 2002). In der semantischen Wortflüssigkeitsaufgabe sollen in einer Minute bis zu 30 Dinge genannt werden, die in einem Supermarkt erworben werden können. Schlechte Leistungen in Wortflüssigkeitsaufgaben im phonologischen und semantischen Bereich zeigen sich bereits sehr früh im Krankheitsverlauf der Alzheimer-Erkrankung und auch bei MCI (Taler & Phillips, 2008). Die Zahlenspanne rückwärts schließlich ist ein Maß für das Arbeitsgedächtnis (A. Baddeley, 1986). Störungen im Arbeitsgedächtnis zählen unter anderem zu den ersten Anzeichen einer dementiellen Erkrankung (A. D. Baddeley, Baddeley, Bucks & Wilcock, 2001; Belleville, Peretz & Malenfant, 1996). Die Rohwerte werden nach einer Umrechnungstabelle in Punktwerte umgerechnet. Dabei wird zwischen Personen unter und über 60 Jahren unterschieden. Die maximal erreichbare Punktzahl ist 18. Kalbe et al. (2004) unterteilen bei der Auswertung in „altersgemäße kognitive Leistung“ (13

- 18 Punkte), "leichte kognitive Beeinträchtigung" (9 - 12 Punkte) und „Demenzverdacht“ (≤ 8 Punkte). Die vorliegende Studie orientierte sich beim Einschluss der gesunden Kontrollen an diesen vorgegebenen Werten (s. 2.2.1)

Nach Kalbe et al. (2004) besitzt der DemTect eine hohe Retest- und Inter-Rater-Reabilität. Außerdem beschreiben sie eine sehr hohe Sensitivität (100%) und Spezifität (92%) für eine Alzheimer-Erkrankung und eine hohe Sensitivität (80%) für MCI. In einer Validierungsstudie mit PET erreichte der DemTect eine Sensitivität von 92% und eine Spezifität von 50% im Hinblick auf das Vorliegen eines deutlichen Abfall des Glukosestoffwechsels in mindestens einer Gehirnregion, die typischerweise von einer frühen Alzheimer-Erkrankung betroffen ist (Scheurich et al., 2005).

2.4 Statistik

2.4.1 Allgemeines Vorgehen

Vorstudie und Hauptstudie

Zur Datenverarbeitung und Auswertung wurden die Programme MatLab (The MathWorks Inc., USA), Microsoft Office Excel (Microsoft Corp., USA), und SPSS (SPSS Inc., USA) verwendet.

Zur Analyse der Verhaltensdaten und der Veränderungen des oxygenierten und deoxygenierten Hämoglobins wurden Varianzanalysen mit Messwiederholung gerechnet. Die in die Berechnung eingehenden Zwischen- und Innersubjektfaktoren werden vor den jeweiligen Ergebnissen aufgeführt. Für post-hoc Vergleiche wurden t-Tests für abhängige oder unabhängige Stichproben verwendet. Da die Anzahl der Fehler in der Line Orientation Aufgabe keiner Normalverteilung folgt (Kolmogorov-Smirnov $z = 3.1$, $p < .001$), wurde auf den Mann-Whitney-U-Test (zwischen den Gruppen) und den Wilcoxon-Test (innerhalb einer Gruppe) zurückgegriffen um die Fehlerraten zu vergleichen. Um Zusammenhänge zwischen der Gehirnaktivierung und den Verhaltensdaten zu untersuchen, wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson berechnet.

Hauptstudie

Da die Versuchspersonen in den meisten Fällen mehrere Paradigmen bearbeiten, war es möglich, Verhaltensdaten und Gehirnaktivierungen auch zwischen

den verschiedenen Aufgaben zu vergleichen. Hierzu wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson berechnet. Um Scheinkorrelationen durch Unterschiede der beiden Gruppen auszuschließen, wurden die Zusammenhänge zwischen den Paradigmen getrennt für AD-Patienten und gesunde Kontrollen berechnet. Im Bezug auf die Gehirnaktivierung wurde die aufgabenbezogene Aktivierung des oxygenierten Hämoglobins in den einzelnen Regions of Interest (ROI, s. 2.4.2) korreliert. Die aufgabenbezogene Aktivierung ergibt sich aus der Veränderung von O₂Hb während der Experimentalaufgabe (Line Orientation, Buchstaben, Kategorien) minus der Veränderung von O₂Hb während der Kontrollaufgabe (Farbbenennung, Wochentage).

Wegen der geringen Wiederholungsstichprobe wurde für T2 und für die Veränderung von T1 zu T2 außerdem die Effektstärke nach Cohens *d* für t-Tests berechnet um die Effekte auch zwischen den unterschiedlich großen Gruppen vergleichen zu können. Nach Cohen (1988) steht eine Effektstärke von 0.2 für einen schwachen, 0.5 für einen mittleren und 0.8 für einen großen Effekt.

Um den Vorhersagewert der neurophysiologischen Daten (NIRS-Aktivierung in den ROIs und sensorisches Gating) auf die Veränderung der neuropsychologischen Testwerte (MMST und DemTect) zu untersuchen, wurde eine multiple Regression gerechnet. Es wurden zwei multiple Regressionen für die Veränderungswerte des MMST und des DemTect (Testwert (T1) – Testwert (T2)) durchgeführt. Als Prädiktoren dienten die aufgabenbezogenen Aktivierungen (Experimentalaufgabe – Kontrollaufgabe) in [O₂Hb] der NIRS Paradigmen. Folgende ROIs (Definition s. 2.4.2) gingen in die Analyse ein: Line Orientation Aufgabe: linker und rechter Parietalkortex, Wortflüssigkeitsaufgabe (Buchstaben und Kategorien): Linker und rechter DLPFC (vgl. 2.4.2). Somit ergaben sich sechs Prädiktorvariablen in Bezug auf die mit NIRS gemessene Gehirnaktivierung. Zusätzlich wurde auch der Gating-Quotient zum Zeitpunkt T1 als Prädiktor in das Regressionsmodell mit aufgenommen. Insgesamt wurde also der Vorhersagewert von sieben Variablen auf die Veränderung der neuropsychologischen Testwerte geprüft. Da keine theoretische Vorannahme darüber bestand, welche der Prädiktorvariablen den größten Beitrag zur Varianzaufklärung liefern würde, wurde die „forced-entry“ Methode der multiplen linearen Regressionsanalyse gewählt (Field, 2009). In die Regressionsanalyse wurden nur Versuchspersonen

eingeschlossen, für die für alle Paradigmen zum Zeitpunkt T₁ verwendbare Daten vorlagen. Dies war bei 44 gesunden Kontrollen und 10 Patienten mit Alzheimer-Erkrankung der Fall. Nach Tabachnick und Fidell (1989) liegt die Mindestgröße einer Stichprobe für eine multiple Regression mit k Prädiktoren bei $5 \times k$. Bei den sieben Prädiktoren der vorliegenden Arbeit ergibt sich somit eine Mindeststichprobe von 35 Versuchspersonen. Somit lässt sich die Regression nur für gesunde Kontrollen ($N = 44$) interpretieren und wurde deswegen auch nur für diese Gruppe gerechnet.

Um der Frage nachzugehen, ob die Lateralisation der Gehirnaktivierung während der Wortflüssigkeitsaufgabe Veränderungen in den neuropsychologischen Testwerten vorhersagen kann, wurde zunächst ein Symmetrieindex aus der Differenz der aufgabenbezogenen Aktivierung im linken und rechten ROI berechnet. Höhere Werte standen hierbei für eine stärkere Lateralisierung. Dieser Index wurde anschließend als Prädiktor in einer linearen Regressionsanalyse für die Differenzwerte von MMST und DemTect verwendet. Da nach Lenth (2001) eine Stichprobe von 10 Versuchspersonen die Untergrenze für eine lineare Regression mit einem Prädiktor darstellt, wurde diese Auswertung auch für die Patienten mit Alzheimer-Erkrankung durchgeführt. Analysiert wurden sowohl die Kategorienversion als auch die Buchstabenversion der Wortflüssigkeitsaufgabe.

2.4.2 Alpha-Fehler Adjustierung

Vorstudie

Da für die 24 Kanäle des Probesets während der Line Orientation Aufgabe keine Region of Interest (ROI) definiert wurde, wurden für die Vergleiche zwischen den Bedingungen bzw. zwischen den Gruppen eine modifizierte Bonferroni-Korrektur nach Dubey und Armitage-Parmar (Sankoh, Huque & Dubey, 1997) verwendet. Tabelle 4 zeigt die mittleren Korrelationskoeffizienten über alle Kanäle nach Pearson für [O₂Hb] und [HHb] und die daraus resultierenden Signifikanzschwellen und kritischen T-Werte für die Vorstudie.

Tabelle 4 Korrektur nach Dubey und Armitage-Parmar, Vorstudie

	KON	AD	LO	Farb
	LO>Farb	LO>Farb	KON>AD	KON>AD
Pearson	.555	.723	.737	.696
α-Niveau	.012	.021	.022	.019
T-Wert	2.94	2.65	2.63	2.70

Anmerkungen: Alle Werte für [O₂Hb]. KON = Kontrollgruppe, AD = Patienten mit Alzheimer-Erkrankung, LO = Line Orientation Bedingung, Farb = Farbbenennung, Pearson: Korrelationskoeffizient nach Pearson (räumliche Korrelation der 44 Kanäle), α -Niveau: korrigiertes Signifikanzniveau, T-Wert: resultierender kritischer T-Wert.

Hauptstudie

Um das Problem des multiplen Testens bei der Analyse der NIRS-Daten zu umgehen, wurden sowohl für die Line Orientation Aufgabe als auch für beide Versionen des Wortflüssigkeitstests jeweils ROIs definiert. In jeder ROI wurde ein Cluster von 5 Kanälen zusammengefasst. Als Grundlage für alle weiteren Analysen dienten die arithmetisch gemittelten Beta-Gewichte für O₂Hb und HHb in den ROIs.

Definiert wurden die ROIs im Vorhinein aufgrund anatomischer und funktioneller Vorbefunde. Für die Line Orientation Aufgabe wurden fünf Kanäle links und rechts der mittleren Optode in der obersten Reihe des Probesets als ROI definiert (s. Abbildung 5). Sie lagen auf beiden Seiten der Elektrodenposition Pz und deckten Bereiche über P3 und P4 ab. Nach Okamoto et al. (2004) können diese Elektrodenpositionen des internationalen 10-20 Systems dem linken bzw. rechten superioren Parietalkortex zugeordnet werden. Sowohl die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführte Vorstudie als auch andere Arbeiten mit NIRS und fMRT (Gur et al., 2000; Herrmann, Ehli, Wagener, et al., 2005) konnten Aktivierungen während der Line Orientation Aufgabe im superioren Parietalkortex nachweisen. Auch konnten mit fMRT in diesem Gebiet funktionelle Unterschiede zwischen Patienten mit Alzheimer-Erkrankung und gesunden älteren Kontrollen

während visuell-räumlicher Aufgaben beobachtet werden (Prvulovic et al., 2002).

Für die Auswertung der Wortflüssigkeitsaufgabe wurden jeweils fünf NIRS-Kanäle über frontalen Gebieten als ROI definiert (s. Abbildung 6). Sie befanden sich für die linke Hemisphäre in der linken oberen Ecke des Probesets, für die rechte Hemisphäre in der rechten oberen Ecke des Probesets. Beide ROIs deckten bei allen Versuchspersonen Bereiche um die Elektrodenposition F3 und F4 des internationalen 10/20 Systems ab. Nach Okamoto et al. (2004) können diese Elektrodenpositionen Bereichen im superioren und mittleren frontalen Gyrus und damit dem DLPFC zugeordnet werden. Zahlreiche funktionelle Studien mit PET und fMRT konnten zeigen, dass der DLPFC im Allgemeinen und der linke DLPFC im Besonderen eine wichtige Rolle bei Wortflüssigkeitsaufgaben spielen (s. Einleitung 1.3.2). Für die als ROI definierten Kanäle konnte auch mit NIRS eine aufgabenbezogene Aktivierung während beider Versionen der Wortflüssigkeitsaufgabe beobachtet werden (Ehlis et al., 2007). Auch hier zeigten sich mit NIRS bereits Unterschiede zwischen gesunden Probanden und Patienten mit Alzheimer-Erkrankung (Herrmann et al., 2008; Richter et al., 2007). Zusätzlich sind die untersuchten Kanäle weniger anfällig für Sprech- und Beißartefakte, die während der Wortflüssigkeitsaufgabe im NIRS durch die Bewegung von Kiefermuskeln direkt unter bzw. am Rande des Probesets auftreten können (Scheckmann, Ehlis, et al., 2010). Diese wurden vor allem in temporalen und inferioren Kanälen beobachtet und ähneln in ihrer Form einer extrem ausgeprägten NIRS-Aktivierung (steiler Anstieg von O₂Hb mit gleichzeitigem Abfall von HHb), so dass sie die eigentliche funktionelle Aktivierung überdecken können.

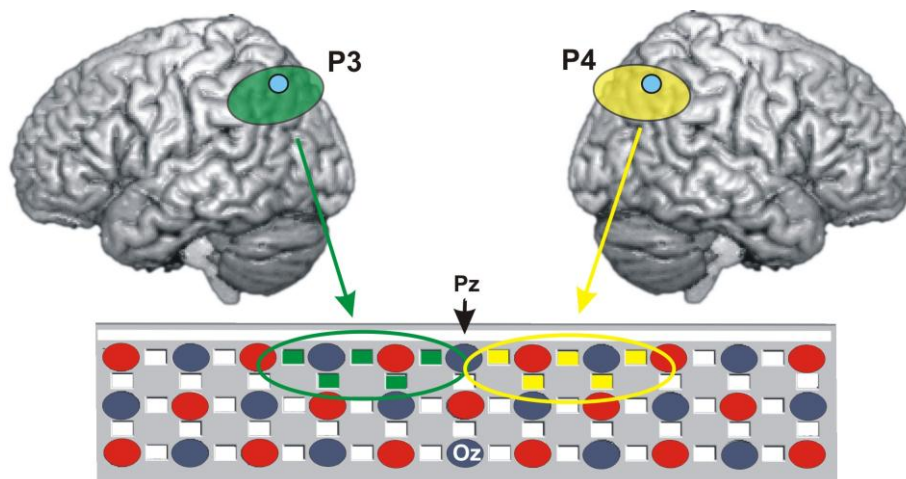


Abbildung 5: Schematische Darstellung der „Regions of Interest“ für die Line Orientation Aufgabe. Jeweils fünf Kanäle zu beiden Seiten von Pz wurden für die Analyse zusammengefasst, da sie Bereiche über dem suparietalkortex abdeckten. 10-20 Zuordnung schematisch nach Okamoto et al., 2004. Untere Hälfte: Das 3 x 11 Probeset für die NIRS. Rote Punkte = Emitter, blaue Punkte = Detektoren, weiße und farbige Quadrate = resultierende Kanäle.

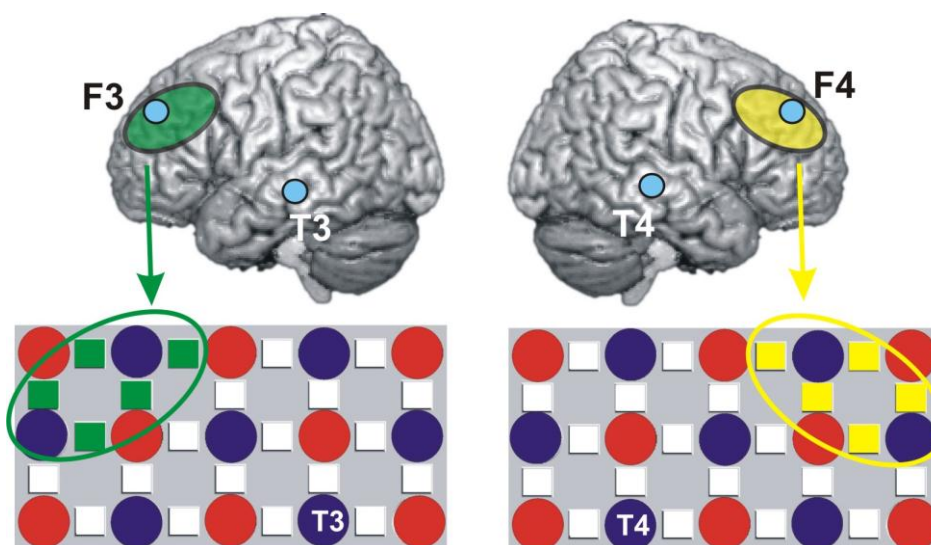


Abbildung 6: Schematische Darstellung der „Regions of Interest“ für die Wortflüssigkeitsaufgabe. Jeweils fünf Kanäle über dem frontalen Kortex in der Umgebung von F3 und F4 wurden für die Analyse zusammengefasst, da sie Bereiche über dem dorsolateralen Präfrontalkortex abdeckten. 10-20 Zuordnung schematisch nach Okamoto et al., 2004. Untere Hälfte: Die beiden 3 x 5 Probesets für die NIRS. Rote Punkte = Emitter, blaue Punkte = Detektoren, weiße und farbige Quadrate = resultierende Kanäle.

Da für die NIRS-Daten während des sensorischen Gatings keine ROIs definiert wurden, wurde eine modifizierte Bonferroni-Korrektur von Dubey und Armitage-Parmar (Sankoh et al., 1997) angewendet. Im Gegensatz zur Korrektur nach Bonferroni berücksichtigt diese die hohe räumliche Korrelation zwischen den Kanälen und wird deswegen auch in der NIRS-Forschung angewandt (Ehli et al., 2009; Plichta, Herrmann, Baehne, et al., 2006). Tabelle 5 zeigt die mittleren Korrelationskoeffizienten über alle Kanäle nach Pearson für [O₂Hb] und [HHb] und die daraus resultierenden Signifikanzschwellen und kritischen T-Werte für das sensorische Gating. Da die beschriebene Korrekturmethode für Analysen über mehrere Messzeitpunkte hinweg nicht anwendbar ist, wurden die Veränderungen über das Ein-Jahres-Intervall hinweg mit der herkömmlichen Methode nach Bonferroni korrigiert. Für die 44 Kanäle lag das kritische Alpha-Niveau somit bei $(.05/44) = .0011$.

Tabelle 5 Korrektur nach Dubey und Armitage-Parmar, Sensorisches Gating

	[O ₂ Hb] T1	[HHb] T1	[O ₂ Hb] T2	[HHb] T2
Pearson	.356	.161	.316	.165
α-Niveau	.0045	.0021	.0039	.0022
T-Wert	2.91	3.15	3.02	3.21

Anmerkungen: *Pearson: Korrelationskoeffizient nach Pearson (räumliche Korrelation der 44 Kanäle), α-Niveau: korrigiertes Signifikanzniveau, T-Wert: resultierender kritischer T-Wert.*

Die Korrelationen zwischen den ROIs in der Line Orientation- und in der Wortflüssigkeitsaufgabe und den Verhaltensdaten und neuropsychologischen Testwerten wurden mit der Alpha-Korrektur nach Bonferroni gegen multiples Testen korrigiert. Da 10 Korrelationen pro ROI gerechnet wurden, wurde ein Alphaniiveau von .005 für die Korrelationen in diesen beiden Aufgaben angesetzt. Auf die gleiche Weise wurden die Korrelationen zwischen Verhaltensdaten und neuropsychologischen Tests korrigiert. Da in diesem Kontext vier Korrelationen berechnet wurden, wurde das Alpha-Niveau für etwaige Zusammenhänge zwischen Verhaltensdaten und neuropsychologischen Testwerten auf .0125 festgelegt. Das

Signifikanzniveau der Korrelationen zwischen Veränderungen in neuropsychologischen Testwerten und Verhaltensdaten bzw. Gehirnaktivierung wurde wegen des explorativen Charakters der Datenanalyse nicht korrigiert.

3. Ergebnisse

Nach der Vorstudie werden die Ergebnisse der Hauptstudie zuerst für den ersten Messzeitpunkt (T1) für die vier Aufgaben (Line Orientation, Wortflüssigkeit (Buchstaben und Kategorien) und sensorisches Gating) berichtet. Anschließend folgen die Ergebnisse des zweiten Messzeitpunkts (T2) mit besonderer Darstellung der Veränderung über das 1-Jahres Intervall hinweg. Signifikante Ergebnisse werden gemäß den jeweils in Abschnitt 2.4.1 erläuterten Korrekturmethode des α -Niveaus berichtet.

3.1 Vorstudie

Verhaltensdaten Vorstudie

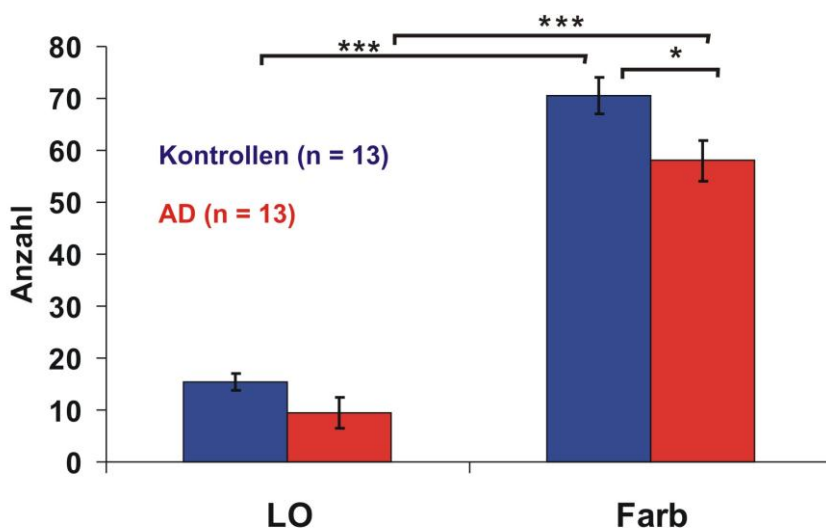


Abbildung 7: Verhaltensdaten Vorstudie. Mittlere Anzahl der richtigen Antworten während der Line Orientation Bedingung und der Farbbenennung, Fehlerbalken bezeichnen den Standardfehler des Mittelwerts. LO = Line Orientation, Farb = Farbbenennung (Kontrollaufgabe), Sterne geben das Signifikanzniveau des t-Tests (für unabhängige bzw abhängige Stichproben) an: *** = $p < .001$, * = $p < .05$

In der 2 x 2 ANOVA mit dem Zwischensubjektfaktor „Diagnose“ (AD-Patienten und Kontrollen) und dem Innersubjektfaktor „Bedingung“ (Line Orientation und Farbbenennung) zeigten sich die signifikanten Haupteffekte „Gruppe“ ($F_{1,23} = 399.2$, $p < .001$) und „Bedingung“ ($F_{1,23} = 6.9$, $p < .05$). Sowohl AD-Patienten als

auch Kontrollen gaben in der Kontrollaufgabe mehr richtige Antworten als in der Line Orientation Aufgabe. Es wurden in beiden Gruppen also mehr Farben richtig benannt als Linien zugeordnet (AD: LO: 9.5 ± 10.4 , Farb: 58.0 ± 13.4 , $t_{12} = -17.04$, $p < .001$; KON: LO: 15.5 ± 5.8 , Farb: 70.6 ± 12.8 , $t_{12} = -13.03$, $p < .001$, s. Abbildung 7). Statistisch unterschied sich die Leistung der beiden Gruppen nur in der Kontrollaufgabe. Hier benannten Kontrollpersonen mehr Farben als AD-Patienten ($t_{24} = 2.4$, $p < .05$). In der Anzahl der Fehler konnte kein Unterschied festgestellt werden (Line Orientation: AD: 5.4 ± 2.4 , KON: 7.3 ± 3.34 , Mann-Whitney $z = -0.84$, $p = .40$; Farbbenennung: AD: 0.5 ± 0.9 , KON: 0.4 ± 1.0 , Mann-Whitney $z = -1.37$, $p = .17$).

Funktionelle Bildgebung Vorstudie (NIRS)

[O₂Hb] Zur Analyse der Veränderungen im oxygenierten Hämoglobin wurde eine $2 \times 2 \times 2 \times 24$ ANOVA mit dem Zwischensubjektfaktor „Diagnose“ (AD-Patienten und Kontrollen) und den Innersubjektfaktoren „Bedingung“ (Line Orientation und Farbbenennung), „Zeit“ (Baseline und Aktivierung) und „Kanal“ (24 Kanäle) durchgeführt. Es ergab sich ein signifikanter Haupteffekt „Zeit“ ($F_{1,24} = 9.0$, $p < .01$) und die signifikanten Interaktionen „Bedingung x Diagnose“ ($F_{1,24} = 9.9$, $p < .01$) und „Bedingung x Diagnose x Zeit“ ($F_{1,24} = 9.6$, $p < .01$). Interpretiert wurden alle Effekte innerhalb der dreifachen Interaktion. Abbildung 8 verdeutlicht die Dreifach-Interaktion mit den mittleren Werten über alle Kanäle. In allen Aktivierungsphasen lässt sich ein Anstieg von [O₂Hb] im Vergleich zur Baseline beobachten. Für gesunde Kontrollen fiel dieser Anstieg während der Line Orientation Aufgabe stärker aus als während der Kontrollaufgabe. Bei AD-Patienten war das Gegenteil der Fall. Hier zeigte sich ein stärkerer Anstieg während der Farbbenennung. Post-hoc Tests für die gemittelten Werte über alle Kanäle (Baseline vs Aktivierung) zeigten einen signifikanten Anstieg in [O₂Hb] in der Kontrollgruppe für die Line Orientation Aufgabe ($t_{12} = -2.9$, $p < .05$), aber nicht während der Kontrollaufgabe ($t_{12} = -1.4$, $p = .19$). Im Gegensatz dazu ließ sich bei den AD-Patienten nur während der Kontrollaufgabe ein statistisch bedeutsamer Anstieg des oxygenierten Hämoglobins beobachten ($t_{12} = -2.4$, $p < .05$), nicht jedoch während der Line Orientation Bedingung ($t_{12} = -0.8$, $p = .42$).

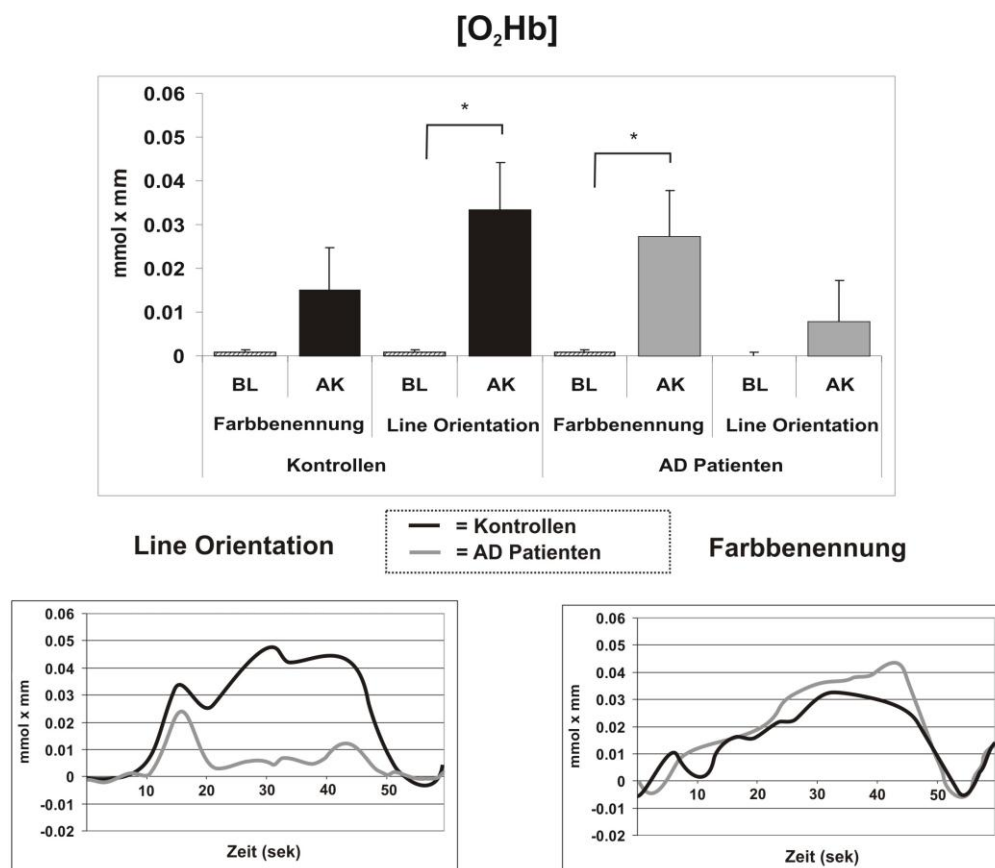


Abbildung 8: Gemittelte Aktivierung NIRS Vorstudie. Veränderungen des oxygenierten Hämoglobins während der beiden Bedingungen der Vorstudie. Obere Abbildung: Mittlerer Anstieg von [O₂Hb] über alle Kanäle während Baseline und Aktivierung für beide Bedingungen in beiden Gruppen. Fehlerbalken bezeichnen den Standardfehler des Mittelwerts. Sterne geben das Signifikanzniveau des t-Tests (für abhängige Stichproben) an: * = $p < .05$. Untere Abbildung: Gemittelter Zeitverlauf von [O₂Hb] über alle Kanäle während Baseline (0-10 s), Aktivierung (10-40 s) und Ruhe (40-60 s) für Line Orientation (links) und Farbbenennung (rechts).

Um die Aktivierungsmuster explorativ räumlich betrachten zu können, wurden für alle Kanäle die Werte von [O₂Hb] an der Baseline korrigiert und zwischen den Bedingungen und den Gruppen verglichen (s. Abbildung 9). In der Kontrollgruppe zeigte sich ein stärkerer Anstieg im oxygenierten Hämoglobin für die Line Orientation Aufgabe, vor allem im oberen und im linken Teil des Probesets. AD-Patienten wiesen generell eine geringere Aktivierung während der Line Orientation Aufgabe im Vergleich zur Farbbenennung auf. Statistisch signifikant wurde dieser Unterschied in der oberen Hälfte des Probesets über superior-parietalen Regionen (s. Abbildung 9). Unterschiede zwischen den Gruppen

konnten nur während der Line Orientation Aufgabe im linken inferioren Parietalkortex beobachtet werden.

In keiner der beiden Gruppen korrelierte die mit NIRS gemessene Veränderung des oxygenierten Hämoglobins mit der Verhaltensleistung.

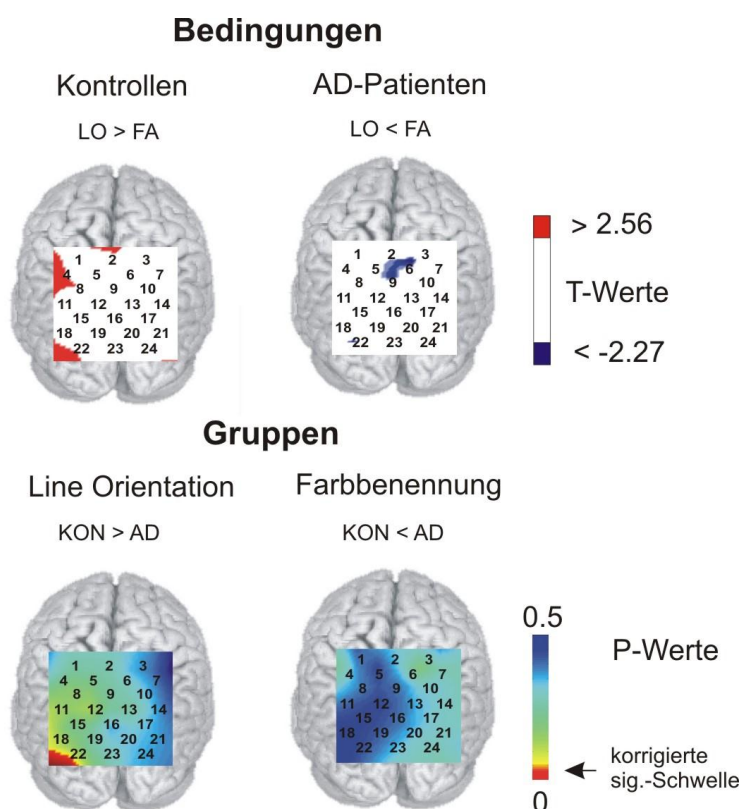


Abbildung 9: Aktivierung NIRS Vorstudie, einzelne Kanäle. Obere Abbildung: Signifikante T-Werte der einseitigen t-Tests für $[O_2Hb]$ in allen Kanälen für die Bedingungen „Line Orientation“ und „Farbbenennung“. Hohe t-Werte weisen auf einen stärkeren Anstieg von $[O_2Hb]$ während der Line Orientation Aufgabe hin, niedrige T-Werte auf einen stärkeren Anstieg in der Kontrollbedingung. Untere Abbildung: p-Werte über alle Kanäle für den Gruppenvergleich in den beiden Bedingungen.

[HHb]

Für die Veränderungen im deoxygenierten Hämoglobin zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt „Kanal“ ($F_{1,24} = 6.9$, $p < .05$) und eine signifikante Interaktion „Kanal x Zeit“ ($F_{1,24} = 6.9$, $p < .05$). Unabhängig von der Diagnose stieg das deoxygenierte Hämoglobin in einigen Kanälen während den Aufgaben im Ver-

gleich zur Baseline an (Kanal # 2, 4, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24), während es sich in anderen Kanälen nicht veränderte (Kanal # 1, 3, 5, 6, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23). Es konnte kein Einfluss von Bedingung oder Diagnose gefunden werden.

3.2 Hauptstudie

3.2.1 Erster Messzeitpunkt (T1)

3.2.1.1 Line Orientation (T1)

Verhaltensdaten Line Orientation

Die 2 x 2 ANOVA mit dem Zwischensubjektfaktor „Diagnose“ (AD-Patienten, Kontrollen) und dem Innersubjektfaktor „Bedingung“ (Line Orientation und Farbbenennung) erbrachte die signifikanten Haupteffekte „Bedingung“ ($F_{1,121} = 1032.1$, $p < .001$) und „Diagnose“ ($F_{1,121} = 20.9$, $p < .001$, s. Anhang C1-a). Beide Gruppen gaben in der Kontrollaufgabe mehr Antworten als in der Line Orientation Aufgabe (AD: Line Orientation: 7.4 ± 6.4 , Farbbenennung: 46.6 ± 19.1 ; $t_{55} = -16.6$, $p < .001$; Kontrollen: Line Orientation: 14.0 ± 6.4 , Farbbenennung: 54.3 ± 8.0 ; $t_{66} = -36.2$, $p < .001$). Gesunde Kontrollen zeigten eine bessere Leistung als Patienten mit Alzheimer-Erkrankung. Im Vergleich ordneten sie eine größere Anzahl Linien richtig zu ($t_{121} = 5.7$, $p < .001$) und benannten mehr Farben in der Kontrollbedingung ($t_{71} = 2.8$, $p < .01$, s. Abbildung 10).

In der Line Orientation Bedingung wurden in beiden Gruppen mehr falsche Antworten gegeben als während der Farbbenennung (AD: Line Orientation: 3.7 ± 2.6 , Farbbenennung: 0.6 ± 1.7 ; Wilcoxon $z = -5.68$, $p < .001$; Kontrollen: Line Orientation: 4.0 ± 3.2 , Farbbenennung: 0.3 ± 0.6 , Wilcoxon $z = -6.64$, $p < .001$). Es konnte kein Unterschied zwischen den Gruppen in Hinblick auf die Anzahl der Fehler gefunden werden (Line Orientation: Mann-Whitney $z = -0.52$, $p = .61$; Farbbenennung: Mann-Whitney $z = -0.84$, $p = .40$).

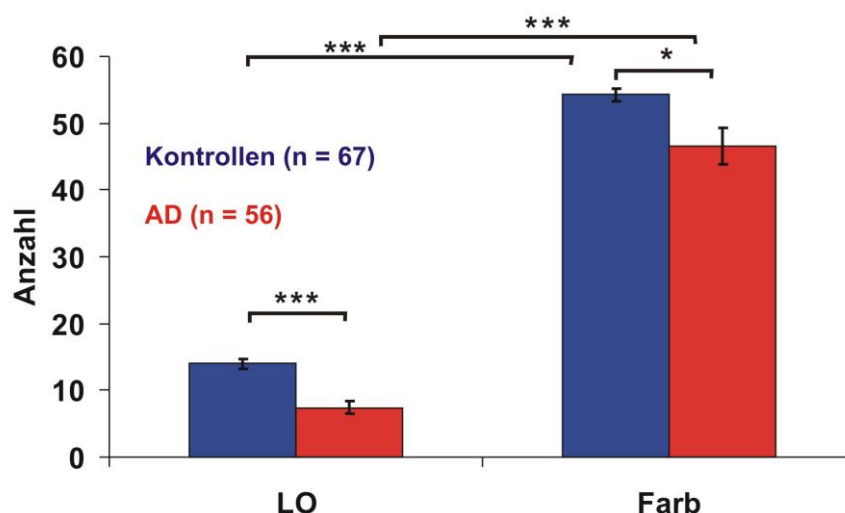


Abbildung 10: Verhaltensdaten Line Orientation T1. Mittlere Anzahl der richtigen Antworten während der Line Orientation Bedingung und der Farbbenennung, Fehlerbalken bezeichnen den Standardfehler des Mittelwerts. LO = Line Orientation, Farb = Farbbenennung (Kontrollaufgabe), Sterne geben das Signifikanzniveau des t-Tests (für unabhängige bzw abhängige Stichproben) an: *** = $p < .001$, * = $p < .05$

Funktionelle Bildgebung Line Orientation (NIRS)

Gemäß der ROI-Definition (s. Methoden) wurden der linke und der rechte Parietalkortex getrennt voneinander analysiert.

[O₂Hb] Für den linken Parietalkortex zeigte die 2 x 2 ANOVA mit dem Zwischensubjektfaktor „Diagnose“ (AD-Patienten und Kontrollen) und dem Innersubjektfaktor „Bedingung“ (Line Orientation und Farbbenennung) den signifikanten Haupteffekt „Bedingung“ ($F_{1,121} = 7.8$, $p < .01$, s. Anhang C1-b). Beide Gruppen zeigten während der Line Orientation Bedingung einen deutlichen Anstieg im oxygenierten Hämoglobin, der in der Kontrollaufgabe nicht zu beobachten war. Explorativ wurde dieser Effekt in den beiden Gruppen getrennt voneinander verglichen. Hierbei wurde der beschriebene Kontrast nur für die gesunden Kontrollen signifikant (AD: $t_{55} = 1.84$, $p = .07$; Kontrollen: $t_{66} = 2.12$, $p < .05$, s. Abbildung 11). Die mit den gleichen Faktoren durchgeführte 2 x 2 ANOVA für die ROI über dem rechten Parietalkortex lieferte zwei signifikante Effekte: „Bedingung“ ($F_{1,121} = 5.55$, $p < .05$) und „Bedingung x Diagnose“ ($F_{1,121} = 4.15$, $p < .05$, s. Anhang C1-b). Die Interaktion kam dadurch zustande, dass Kontrollen

auch im rechten Parietalkortex einen deutlichen Unterschied im Anstieg des oxygenierten Hämoglobins zwischen den beiden Bedingungen aufwiesen ($t_{66} = 6.29$ $p < .01$), der bei Patienten mit Alzheimer-Erkrankung nicht zu beobachten war ($t_{55} = 0.21$, $p = .83$, s. Abbildung 11). Während sich die beiden Gruppen nicht in ihrer Oxygenierung während der Line Orientation Aufgabe unterschieden ($t_{99} = -0.12$, $p = .91$) zeigten die Kontrollen einen deutlichen Abfall während der Kontrollaufgabe. Bei Patienten hingegen war ein deutlicher Anstieg, ähnlich der Line Orientation Bedingung zu verzeichnen ($t_{121} = 2.14$ $p < .05$).

[HHb] Die Analyse der Konzentrationsveränderungen des deoxygenierten Hämoglobins zeigte weder für den linken noch für den rechten Parietalkortex signifikante Ergebnisse (s. Anhang C1-b).

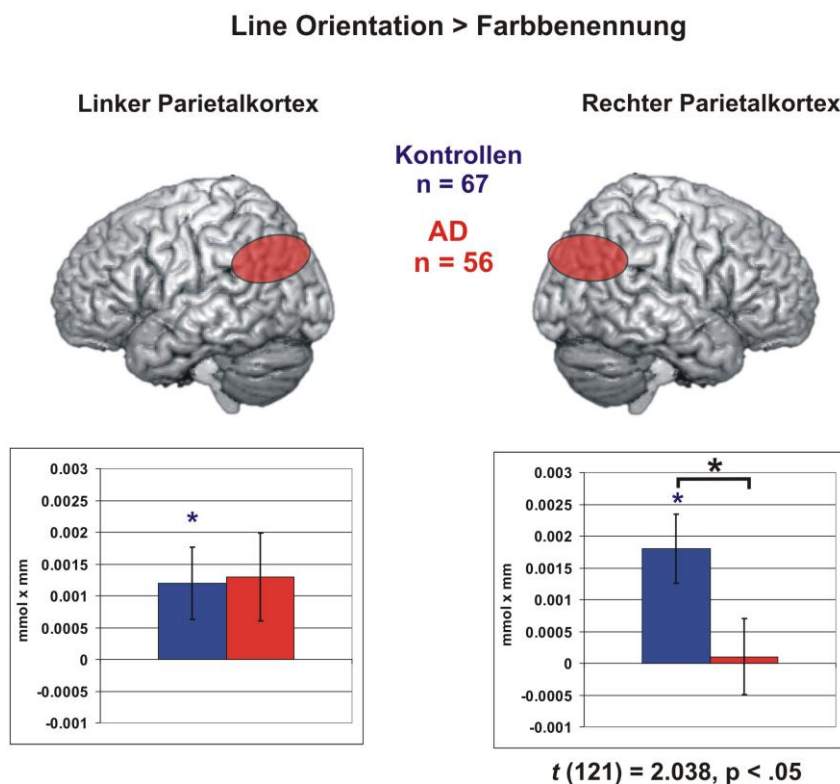


Abbildung 11: Aktivierung Line Orientation T1. Mittlere Veränderung von $[O_2Hb]$ während der Line Orientation Aufgabe über dem linken und dem rechten Parietalkortex. Aufgetragen sind die Differenzwerte zwischen Line Orientation Bedingung und Farbbenennung. Fehlerbalken bezeichnen den Standardfehler des Mittelwerts. Bunte Sterne zeigen einen signifikanten Bedingungsunterschied an (t-Test für abhängige Stichproben), schwarze Sterne einen statistisch bedeutsamen Unterschied zwischen den Gruppen.

Korrelationen Line Orientation

Korrelation Verhaltensdaten (LO) Die Anzahl richtiger Antworten in der Line Orientation Bedingung korrelierte bei den Patienten mit Alzheimer-Erkrankung mit den neuropsychologischen Testwerten. Es zeigte sich ein positiver Zusammenhang sowohl mit dem MMST (Pearson $r_{(55)} = .376$, $p < .0125$) als auch mit dem DemTect (Pearson $r_{(55)} = .463$, $p < .0125$). Je besser die Patienten in den neuropsychologischen Tests abschnitten, desto besser waren sie auch beim Zuordnen von Linien. Bei den Kontrollen war die Verhaltensleistung unabhängig von MMST und DemTect (s. Anhang C1-c).

Korrelation funktionelle Bildgebung (LO) Weder die neuropsychologischen Testwerte noch die Verhaltensdaten während der Line Orientation Aufgabe korrelierten mit den Veränderungen von [O₂Hb] oder [HHb] in den beiden ROIs. Keine der beobachteten Korrelationen erreichte das Signifikanzniveau von $p < .005$.

3.2.1.2 Wortflüssigkeit (VFT, T1)

Verhaltensdaten Wortflüssigkeit

Buchstaben: Die 2 x 2 ANOVA mit dem Zwischensubjektfaktor „Diagnose“ (AD-Patienten und Kontrollen) und dem Innersubjektfaktor „Bedingung“ (Buchstaben und Wochentage) zeigte einen signifikanten Haupteffekt „Bedingung“ ($F_{1,138} = 98.2$, $p < .001$) und eine signifikante Interaktion „Bedingung x Diagnose“ ($F_{1,138} = 59.9$, $p < .001$, s. Anhang D1-a). Beide Gruppen nannten in der Wortflüssigkeitsbedingung weniger Wörter mit einem der vorgegebenen Anfangsbuchstaben als Wochentage in der Kontrollbedingung (AD: Buchstaben: 14.9 ± 7.7 , Wochentage: 36.9 ± 19.8 ; $t_{71} = -9.40$, $p < .001$; Kontrollen: Buchstaben: 22.3 ± 6.5 , Wochentage: 25.1 ± 6.7 ; $t_{67} = -4.08$, $p < .001$, Abbildung 12). Die Wechselwirkung „Bedingung x Diagnose“ erklärt sich dadurch, dass Patienten mit Alzheimer-Erkrankung weniger Wörter mit einem bestimmten Anfangsbuchstaben nannten als Kontrollen ($t_{136} = -7.48$, $p < .001$), während es sich bei den Wochentagen genau entgegengesetzt verhielt. Hier zählten Patienten mehr Wochentage auf als Kontrollen ($t_{136} = 11.89$, $p < .001$).

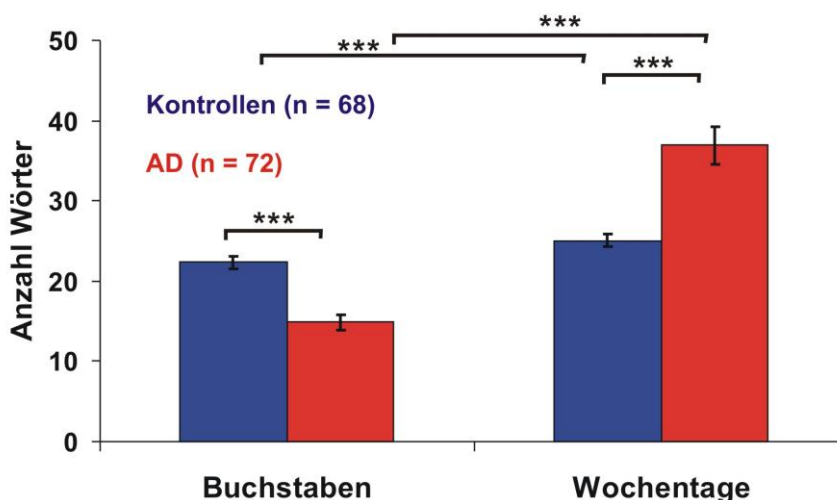


Abbildung 12: Verhaltensdaten Wortflüssigkeit Buchstaben T1. Mittlere Anzahl der richtigen Antworten während der Buchstabenversion der Wortflüssigkeitsaufgabe und der Kontrollaufgabe, Fehlerbalken bezeichnen den Standardfehler des Mittelwerts. Sterne geben das Signifikanzniveau des t-Tests (für unabhängige bzw. abhängige Stichproben) an: *** = $p < .001$

Kategorien: Die 2 x 2 ANOVA für die Verhaltensdaten in der Kategorienversion der Wortflüssigkeitsaufgabe mit dem Zwischensubjektfaktor „Diagnose“ (AD-Patienten und Kontrollen) und dem Innersubjektfaktor „Bedingung“ (Kategorien und Wochentage) erbrachte die signifikanten Haupteffekte „Bedingung“ ($F_{1,138} = 65.9$, $p < .001$) und „Diagnose“ ($F_{1,138} = 6.5$, $p < .05$) und die Interaktion „Bedingung x Diagnose“ ($F_{1,138} = 54.3$, $p < .001$, s. Anhang E1-a). Gemittelt über beide Bedingungen gaben Kontrollen mehr Antworten als Patienten. Wie in der Buchstabenversion nannten beide Gruppen in der Experimentalbedingung weniger Wörter, die einer bestimmten Kategorie zugehörig waren, als Wochentage in der Kontrollbedingung (AD: Kategorien: 23.2 ± 10.1 , Wochentage: 41.8 ± 20.6 ; $t_{71} = -8.04$, $p < .001$; Kontrollen: Kategorien: 36.5 ± 7.8 , Wochentage: 37.5 ; $t_{67} = -2.74$, $p < .01$, s. Abbildung 13). Die Wechselwirkung „Diagnose x Bedingung“ ergibt sich aus der Tatsache, dass Kontrollen in der Kategorienbedingung eine bessere Leistung zeigten als Patienten mit Alzheimer-Erkrankung ($t_{138} = -8.76$, $p < .001$), während es in der Anzahl der aufgezählten Wochentage keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen gab ($t_{91} = 1.60$, $p = .11$).

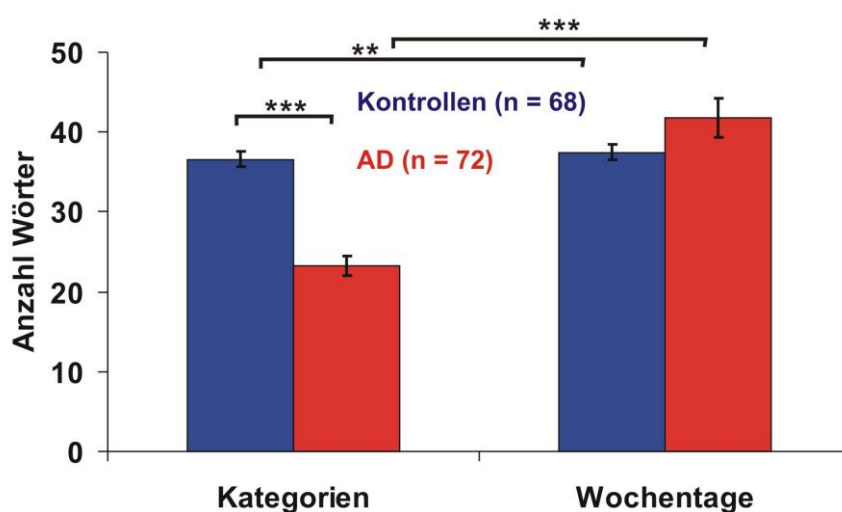


Abbildung 13: Verhaltensdaten Wortflüssigkeit Kategorien T1. Mittlere Anzahl der richtigen Antworten während der Kategorienversion der Wortflüssigkeitsaufgabe und der Kontrollaufgabe, Fehlerbalken bezeichnen den Standardfehler des Mittelwerts. Sterne geben das Signifikanzniveau des t-Tests (für unabhängige bzw. abhängige Stichproben) an: *** = $p < .001$, ** = $p < .01$.

Funktionelle Bildgebung Wortflüssigkeit (NIRS)

Gemäß der ROI-Definition (s. Methoden) wurden der linke und der rechte DLPFC für beide Varianten der Wortflüssigkeitsaufgabe getrennt voneinander analysiert.

Buchstaben

[O₂Hb] Eine 2 x 2 ANOVA mit dem Zwischensubjektfaktor „Diagnose“ (AD-Patienten und Kontrollen) und dem Innersubjektfaktor „Bedingung“ (Buchstaben und Wochentage) zeigte für den linken DLPFC den signifikanten Haupteffekt „Bedingung“ ($F_{1,138} = 120.5$, $p < .001$) und die Interaktion „Bedingung x Diagnose“ ($F_{1,138} = 10.6$, $p < .01$, s. Anhang D1-b). Beide Gruppen zeigen in der Buchstabenbedingung einen deutlichen Anstieg im oxygenierten Hämoglobin im Vergleich zur Kontrollaufgabe (AD: $t_{71} = 6.77$, $p < .001$; Kontrollen: $t_{67} = 8.54$, $p < .001$). Dieser Unterschied zwischen den Bedingungen fiel bei Kontrollen deutlich größer aus als bei Patienten mit Alzheimer-Erkrankung ($t_{120} = 3.22$, $p < .01$, s. Abbildung 14). Für den rechten DLPFC wurde eine 2 x 2 ANOVA mit den gleichen Faktoren durchgeführt. Dabei wurden der Haupteffekt „Bedingung“ ($F_{1,138}$

= 82.2, $p < .001$) und die Interaktion „Bedingung x Diagnose“ ($F_{1,138} = 8.2$, $p < .01$, s. Anhang D1-b) signifikant. Auch im rechten DLPFC war der beobachtete Anstieg im oxygenierten Hämoglobin in beiden Gruppen für die Buchstabenbedingung größer als während der Kontrollaufgabe (AD: $t_{71} = 5.41$, $p < .001$; Kontrollen: $t_{67} = 7.18$, $p < .001$). Die daraus entstehende VFT-bezogene Aktivierung der Kontrollen war dabei deutlich höher als die der AD-Patienten ($t_{138} = 2.85$, $p < .01$).

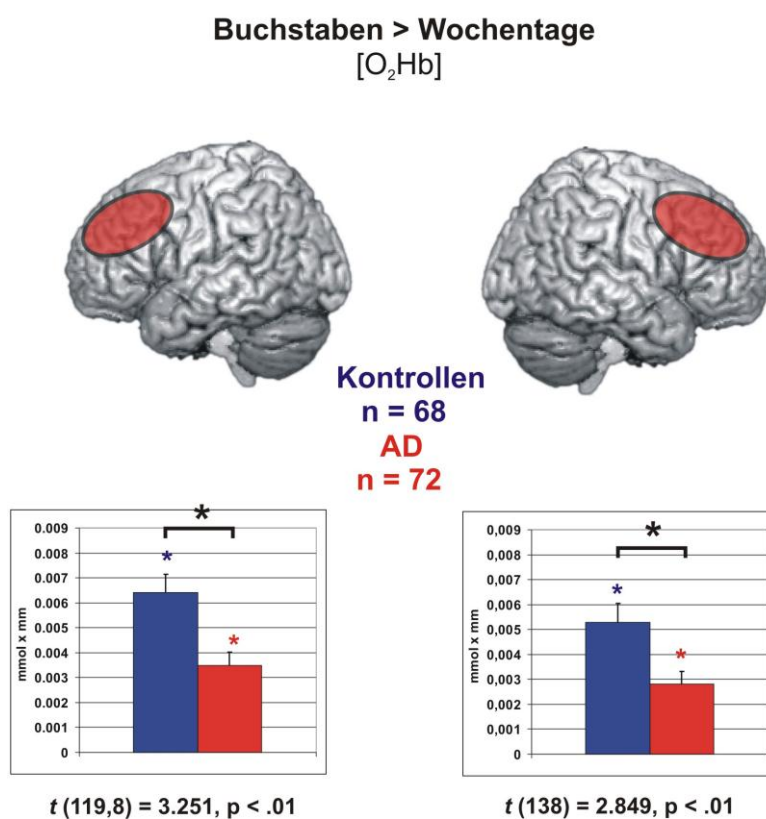


Abbildung 14: Aktivierung Wortflüssigkeit Buchstaben T1. Mittlere Veränderung von [O₂Hb] während der Buchstabenversion der Wortflüssigkeitsaufgabe über dem linken und dem rechten DLPFC. Aufgetragen sind die Differenzwerte zwischen der Buchstabenbedingung und den Wochentagen. Fehlerbalken bezeichnen den Standardfehler des Mittelwerts. Bunte Sterne zeigen einen signifikanten Bedingungsunterschied an (t-Test für abhängige Stichproben), schwarze Sterne einen statistisch bedeutsamen Unterschied zwischen den Gruppen: * = $p < .05$.

[HHb] Im linken DLPFC zeigte eine 2 x 2 ANOVA mit dem Zwischensubjektfaktor „Diagnose“ (AD-Patienten und Kontrollen) und dem Innersubjektfaktor „Bedingung“ (Buchstaben und Wochentage) einen signifikanten Haupteffekt „Bedingung“ ($F_{1,138} = 25.7, p < .001$, s. Anhang D1-b). Analog zu dem Anstieg im oxygenierten Hämoglobin konnte bei beiden Gruppen ein deutlicher Abfall im deoxygenierten Hämoglobin für die Buchstabenbedingung im Vergleich zur Kontrollaufgabe beobachtet werden (AD: $t_{71} = -3.0, p < .01$; Kontrollen: $t_{67} = -4.15, p < .001$). Dieser Abfall war bei AD-Patienten und Kontrollen gleich stark ausgeprägt ($t_{138} = 0.89, p = .37$). Die Analyse von [HHb] für den rechten DLPFC zeigte keine signifikanten Ergebnisse (s. Anhang D1-b).

Kategorien

[O₂Hb] Die 2 x 2 ANOVA für den linken DLPFC mit dem Zwischensubjektfaktor „Diagnose“ (AD-Patienten und Kontrollen) und dem Innersubjektfaktor „Bedingung“ (Kategorien und Wochentage) zeigte den signifikanten Haupteffekt „Bedingung“ ($F_{1,138} = 81.3, p < .001$, s. Anhang E1-b). Beide Gruppen zeigten während der Kategorienbedingung der Wortflüssigkeitsaufgabe einen deutlich stärkeren Anstieg im oxygenierten Hämoglobin im linken DLPFC als während der Kontrollaufgabe (AD: $t_{71} = 5.69, p < .001$; Kontrollen: $t_{67} = 7.24, p < .001$). Diese aufgabenbezogene Aktivierung unterschied sich nicht zwischen Kontrollen und Patienten mit Alzheimer-Erkrankung ($t_{138} = -0.45, p = .65$). In der mit den gleichen Faktoren durchgeführten 2 x 2 ANOVA für den rechten DLPFC wurde ebenfalls der Haupteffekt „Bedingung“ signifikant ($F_{1,138} = 65.4, p < .001$, s. Anhang E1-b). Auch hier konnte in beiden Gruppen eine deutliche Zunahme des oxygenierten Hämoglobins in der Kategorienbedingung, verglichen mit der Kontrollaufgabe, beobachtet werden (AD: $t_{71} = 5.38, p < .001$; Kontrollen: $t_{67} = 6.22, p < .001$, s. Abbildung 15). Auch für den rechten DLPFC zeigte sich kein Unterschied zwischen Patienten und Kontrollen in der aufgabenbezogenen Aktivierung ($t_{138} = 0.07, p = .94$).

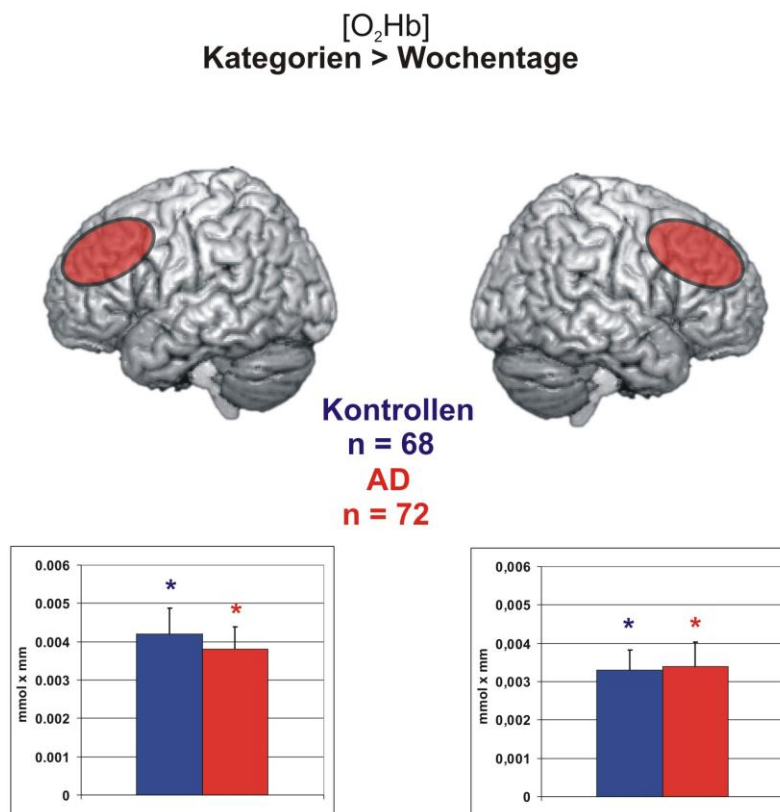


Abbildung 15: Aktivierung Wortflüssigkeit Kategorien T1. Mittlere Veränderung von [O₂Hb] während der Kategorienversion der Wortflüssigkeitsaufgabe über dem linken und dem rechten DLPFC. Aufgetragen sind die Differenzwerte zwischen der Kategorienbedingung und den Wochentagen. Fehlerbalken bezeichnen den Standardfehler des Mittelwerts. Bunte Sterne zeigen einen signifikanten Bedingungsunterschied an (t-Test für abhängige Stichproben): * = $p < .05$.

[HHb] Für den linken DLPFC zeigte sich in der 2 x 2 ANOVA mit dem Zwischensubjektfaktor „Diagnose“ (AD-Patienten und Kontrollen) und dem Innersubjektfaktor „Bedingung“ (Kategorien und Wochentage) der signifikante Haupteffekt „Bedingung“ ($F_{1,138} = 4.0$, $p < .05$, s. Anhang E1-b). Über beide Gruppen hinweg zeigte sich während der Kategorienbedingung ein deutlicher Abfall im deoxygenierten Hämoglobin im Vergleich zur Kontrollbedingung ($t_{138} = -1.99.75$, $p < .05$). Die Analyse von [HHb] für den rechten DLPFC zeigte keine signifikanten Ergebnisse (s. Anhang E1-b).

Korrelationen Wortflüssigkeit

Korrelation Verhaltensdaten (VFT) Die Leistung in den beiden Varianten des Wortflüssigkeitstests (Buchstaben und Kategorien) korrelierte für Patienten mit Alzheimer-Erkrankung positiv mit den Ergebnissen der neuropsychologischen Tests. Je mehr Punkte die Patienten im MMST erreichten, desto besser schnitten sie während der NIRS-Messung im Wortflüssigkeitstest ab (Buchstaben: Pearson $r_{(71)} = .62$, $p < .0125$; Kategorien: Pearson $r_{(71)} = .57$, $p < .0125$). Der gleiche positive Zusammenhang konnte für den DemTect beobachtet werden (Buchstaben: Pearson $r_{(71)} = .67$, $p < .0125$; Kategorien: Pearson $r_{(71)} = .52$, $p < .0125$). Die Anzahl der in der Kontrollbedingung aufgezählten Wochentage korrelierte nur in der Kategorienversion mit dem DemTect (Pearson $r_{(71)} = .38$, $p < .0125$). Bei den gesunden Kontrollpersonen korrelierte die Verhaltensleistung während der Kategorienversion positiv mit den Werten im DemTect (Pearson $r_{(67)} = .40$, $p < .0125$). Je besser die Kontrollpersonen also im DemTect abschnitten, desto mehr Wörter aus einer bestimmten Kategorie nannten sie auch während der NIRS-Messung (s. Anhang D1-c und E1-c).

Korrelation funktionelle Bildgebung (VFT) In der Buchstabenversion korrelierten die VFT-bezogene Aktivierung, die durch die Kontrastierung der beiden Bedingungen gebildet wird, für Alzheimer-Patienten positiv bilateral mit dem MMST (links: Pearson $r_{(71)} = .48$, $p < .005$, rechts: Pearson $r_{(62)} = .41$, $p < .005$). Je besser die Alzheimer-Patienten also im MMST abschnitten, desto ausgeprägter war die VFT-spezifische Aktivierung im DLPFC. Außerdem konnte links ein Zusammenhang der VFT-spezifischen Aktivierung mit der Verhaltensleistung in der Buchstabenbedingung beobachtet werden (Pearson $r_{(71)} = .31$, $p < .01$). Stärkere Anstiege von $[O_2Hb]$ während der Buchstabenbedingung im Vergleich zur Kontrollbedingung traten also zusammen mit mehr genannten Wörtern mit einem bestimmten Anfangsbuchstaben auf. Für die gesunden Kontrollen konnten keine Zusammenhänge zwischen der Gehirnaktivierung im DLPFC auf der einen und den neuropsychologischen Testwerten und den Verhaltensdaten auf der anderen Seite beobachtet werden, die unter dem Signifikanzniveau von $p < .005$ lagen. Das gleiche galt in die Kategorienversion für beide Diagnosegruppen.

3.2.1.3 Sensorisches Gating (T1)

Gatingquotient

Sowohl Patienten mit Alzheimer-Erkrankung als auch gesunde Kontrollen zeigten auf den zweiten Klick eine deutlich reduzierte P50-Amplitude verglichen mit der neurophysiologischen Antwort auf den ersten Klick (AD-Patienten: S1: $4.08 \pm 2.7 \mu\text{V}$, S2: $2.17 \pm 1.68 \mu\text{V}$; $t_{35} = 5.42$, $p < .001$; Kontrollen: S1: $5.23 \pm 4.40 \mu\text{V}$, S2: $2.65 \pm 2.46 \mu\text{V}$; $t_{60} = 6.38$, $p < .001$). Es konnte also in beiden Gruppen ein deutliches sensorisches Gating beobachtet werden. Der Gating-Quotient Q lag bei AD-Patienten bei 0.64 ± 0.59 mit individuellen Werten von 0.11 bis 2.97. Kontrollen wiesen einen Gating-Quotienten von 0.66 ± 0.64 auf mit individuellen Werten zwischen 0.00 (nach Definition, $n = 2$) und 4.13. Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht in ihren Gating-Quotienten ($t_{95} = -0.16$, $p = 0.88$, s. Abbildung 16).

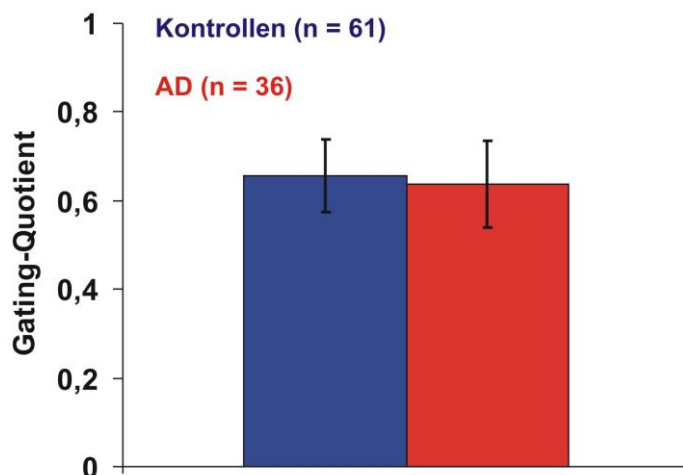


Abbildung 16: Mittlerer Gating-Quotient während des P50 Doppelklick-Paradigmas, Fehlerbalken bezeichnen den Standardfehler des Mittelwerts.

Funktionelle Bildgebung sensorisches Gating (NIRS)

Da für das sensorische Gating keine ROI definiert wurde, wurden für die 44 Kanäle einzelne ANOVAs mit dem Zwischensubjektfaktor „Diagnose“ (AD-Patienten und Kontrollen) und dem Innersubjektfaktor „Bedingung“ (Doppel-

klick und Einzelklick) gerechnet. Weder für [O₂Hb] noch für [HHb] konnten signifikante Effekte für den Haupteffekt „Bedingung“ oder die Wechselwirkung „Bedingung x Diagnose“ gefunden werden, die unter den korrigierten Signifikanzgrenzen (s. Tabelle 5) lagen (s. Anhang F1-a und F1-b).

Wurden die beiden Bedingungen getrennt für beide Gruppen verglichen, zeigte sich für die gesunden Kontrollen ein stärkerer Anstieg im oxygenierten Hämoglobin rechts-frontal bei Doppelklickreizen im Vergleich zu Einzelklickreizen (Kanal 23: $t_{60} = 2.43$, $p < .05$). Bei Patienten mit Alzheimer-Erkrankung konnte ein Effekt in die gleiche Richtung rechts-temporal beobachtet werden (Kanal 35: $t_{35} = 2.08$, $p < .05$). Allerdings lag keiner dieser T-Werte unter der nach der Methode von Armitage-Parmar korrigierten Signifikanzschwelle.

Korrelationen sensorisches Gating

Gating-Quotient Der Gating-Quotient zeigte keinen statistischen Zusammenhang mit den Ergebnissen der neuropsychologischen Tests, weder für die Patienten mit Alzheimer-Erkrankung (MMST: Pearson $r_{(34)} = -.13$, $p = .45$; DemTect: Pearson $r_{(34)} = -.01$, $p = .96$) noch für die Kontrollen (MMST: Pearson $r_{(60)} = .05$, $p = .73$; DemTect: Pearson $r_{(60)} = .15$, $p = .25$).

Funktionelle Bildgebung

Es konnte kein statistischer Zusammenhang zwischen der Höhe des Gating-Quotienten und den Veränderungen von [O₂Hb] und [HHb] während der NIRS-Messung beobachtet werden. Die höchste Korrelation lag für Kontrollen bei $r_{(60)} = 0.25$, $p = .05$ und für Alzheimer-Patienten bei $r_{(35)} = -0.32$, $p = .06$.

3.2.1.4 Korrelationen zwischen den Paradigmen

Verhaltensdaten

Zusammenhänge zwischen den Verhaltensdaten in den unterschiedlichen Paradigmen wurden mit dem Korrelationskoeffizienten nach Pearson überprüft. Sowohl für Patienten mit Alzheimer-Erkrankung als auch für gesunde Kontrollen bestand ein Zusammenhang zwischen der Leistung in den beiden Versionen der Wortflüssigkeitsaufgabe. Je höher die Anzahl der genannten Wörter in der Buchstabenversion ausfiel, desto mehr Wörter wurden auch in der Kategorienversion genannt (AD: Pearson $r_{(71)} = .73$, $p < .001$; KON: Pearson $r_{(67)} = .40$, $p <$

.01). Anders verhielt es sich bei der Korrelation zwischen dem auf verbale exekutive Funktionen ausgelegten Wortflüssigkeitstest in der Buchstabenversion und der visuell-räumlichen Line Orientation Aufgabe. Hier konnte nur bei Patienten ein statistisch signifikanter Zusammenhang beobachtet werden (Pearson $r_{(48)} = .46$, $p < .01$). Diejenigen, die während der Buchstabenversion der Wortflüssigkeitsaufgabe eine gute Leistung zeigten, schnitten auch gut in der Line Orientation Aufgabe ab. Bei Kontrollprobanden hingegen korrelierten die Verhaltensdaten der beiden Paradigmen nicht miteinander (Pearson $r_{(67)} = -.096$, $p = .44$, s. Abbildung 17). Zwischen dem Gating-Quotienten und den Verhaltensleistungen in den Wortflüssigkeitsaufgaben konnte für beide Gruppen kein Zusammenhang beobachtet werden (s. Anhang G1).

NIRS-Daten

Zum Vergleich der verschiedenen Paradigmen auf Gehirnaktivierungsebene (aufgabenbezogene Aktivierung von $[O_2Hb]$ in den ROIs s. Methoden) wurde ebenfalls der Korrelationskoeffizient nach Pearson berechnet. Wie erwartet zeigten beide Gruppen einen signifikanten positiven statistischen Zusammenhang zwischen den beiden Versionen der Wortflüssigkeitsaufgabe. Dies galt sowohl für den rechten (AD: Pearson $r_{(70)} = .364$, $p < .01$; KON: Pearson $r_{(67)} = .284$, $p < .05$) als auch für den linken DLPFC (AD: Pearson $r_{(70)} = .416$, $p < .001$; KON: Pearson $r_{(67)} = .281$, $p < .05$). Unabhängig von der Diagnose zeigten Personen, die während der Buchstabenversion der Wortflüssigkeitsaufgabe eine starke aufgabenbezogene Aktivierung aufwiesen, dies auch in der Kategorienversion.

Anders fiel das Ergebnis beim Vergleich der Wortflüssigkeitsaufgabe mit der Line Orientation Aufgabe aus. Bei Patienten mit Alzheimer-Erkrankung konnte hier ein positiver statistischer Zusammenhang zwischen der Aktivierung im linken DLPFC während der Buchstabenversion und dem rechten Parietalkortex während der Line Orientation Aufgabe festgestellt werden (Pearson $r_{(48)} = .376$, $p < .01$, s. Abbildung 18). Je höher die Aktivierung im linken DLPFC ausfiel desto höher war auch die aufgabenbezogene Aktivierung im rechten Parietalkortex. In denselben ROIs konnten auch Unterschiede in der Oxygenierung zwischen Patienten und Kontrollen während den beiden Aufgaben beobachtet werden. Bei gesunden Kontrollen konnte keine statistisch bedeutsame Korrelation der Ge-

hirnaktivierung zwischen den beiden Paradigmen beobachtet werden (Pearson $r_{(67)} = .031$, $p = .80$, s. Anhang G2).

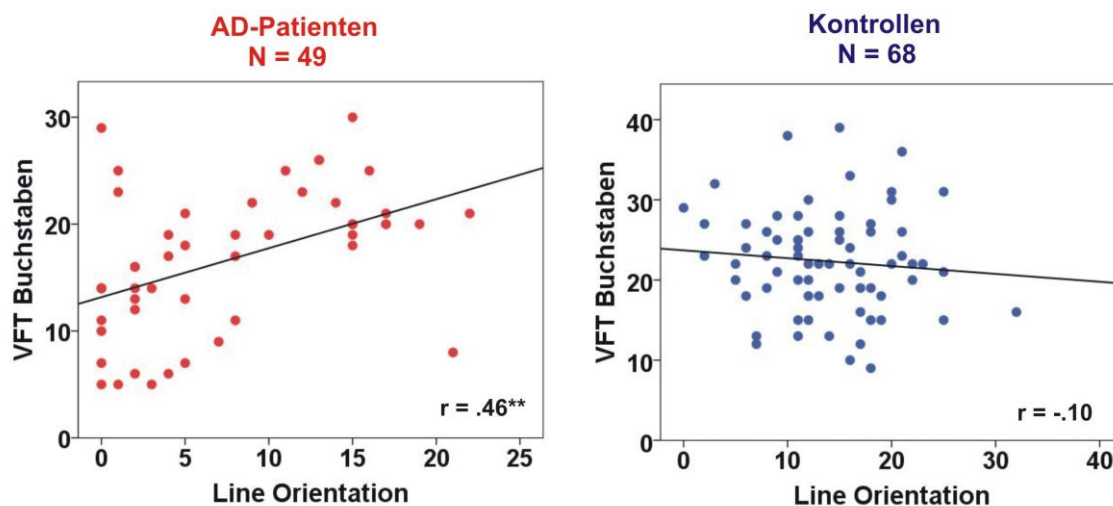


Abbildung 17: Korrelation Verhaltensdaten. Zusammenhang zwischen den Verhaltensdaten in der Buchstabenversion der Wortflüssigkeitsaufgabe und in der Line Orientation Aufgabe bei AD-Patienten und Kontrollen.

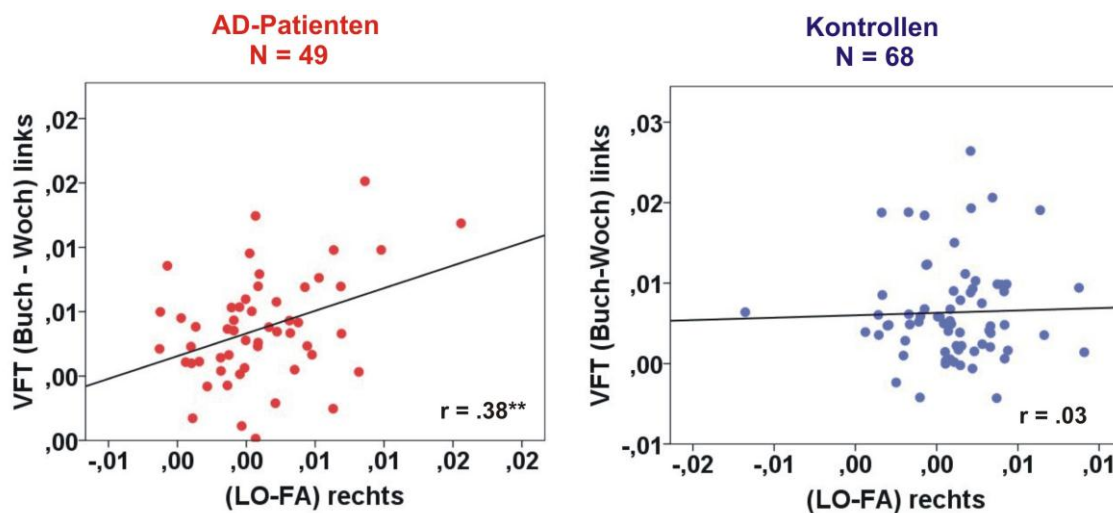


Abbildung 18: Korrelation [O₂Hb]. Zusammenhang zwischen den aufgabenbezogenen Aktivierungen in der Buchstabenversion der Wortflüssigkeitsaufgabe und in der Line Orientation Aufgabe bei AD-Patienten und Kontrollen.

3.2.2 Zweiter Messzeitpunkt

3.2.2.1 Line Orientation (T2)

Verhaltensdaten Line Orientation

T2: Die 2 x 2 ANOVA mit dem Zwischensubjektfaktor „Diagnose“ (AD-Patienten, Kontrollen) und dem Innersubjektfaktor „Bedingung“ (Line Orientation und Farbbenennung) erbrachte die signifikanten Haupteffekte „Bedingung“ ($F_{1,55} = 368.0$, $p < .001$) und einen Trend für die Interaktion „Bedingung x Diagnose“ ($F_{1,55} = 3.2$, $p = .08$, s. Anhang C2-a). Beide Gruppen gaben in der Kontrollaufgabe mehr Antworten als in der Line Orientation Aufgabe (AD: Line Orientation: 9.6 ± 7.5 , Farbbenennung: 48.3 ± 12.2 ; $t_8 = -8.9$, $p < .001$; Kontrollen: Line Orientation: 15.4 ± 6.3 , Farbbenennung: 47.6 ± 9.2 ; $t_{47} = -23.2$, $p < .001$). Auch nach einem Jahr zeigten gesunde Kontrollen eine bessere Leistung als Patienten mit Alzheimer-Erkrankung. Im Vergleich ordneten sie eine größere Anzahl Linien richtig zu ($t_{55} = -2.5$, $p < .05$). Die Anzahl der in der Kontrollbedingung benannten Farben unterschied sich in der Wiederholungsmessung nicht zwischen den beiden Gruppen ($t_{55} = 0.22$, $p = .83$).

In der Line Orientation Bedingung wurde in beiden Gruppen mehr falsche Antworten gegeben als während der Farbbenennung (AD: Line Orientation: 2.4 ± 2.46 , Farbbenennung: 0.4 ± 1.0 ; Wilcoxon $z = -2.21$, $p < .05$; Kontrollen: Line Orientation: 3.0 ± 2.5 , Farbbenennung: 0.04 ± 0.2 , Wilcoxon $z = -5.33$, $p < .001$). Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich der Fehler in der Line Orientation Aufgabe (Mann-Whitney $z = -0.58$, $p = .56$). In der Kontrollaufgabe unterliefen der Kontrollgruppe weniger Fehler bei der Farbbenennung als den Patienten mit Alzheimer-Erkrankung (Mann-Whitney $z = -1.98$, $p < .05$).

Vergleich Verhaltensdaten Line Orientation T1-T2: Eine 2 x 2 x 2 ANOVA mit dem Zwischensubjektfaktor „Diagnose“ (AD-Patienten und Kontrollen) und den Innersubjektfaktoren „Zeit“ (Erster und zweiter Messzeitpunkt) und „Bedingung“ (Line Orientation und Farbbenennung) zeigte die signifikanten Haupteffekte „Zeit“ ($F_{1,55} = 5.6$, $p < .05$) und „Bedingung“ ($F_{1,55} = 600.4$, $p < .001$) sowie die signifikante Interaktion „Zeit x Bedingung“ ($F_{1,55} = 13.7$, $p < .001$, s. Anhang C3-a). Über beide Gruppen hinweg nahm die Anzahl der gegebenen

Antworten über das Jahr ab (T1: 33.3 ± 18.6 , T2: 30.2 ± 13.0). Zu beiden Messzeitpunkten ordneten die Probanden weniger Linien richtig zu als Farben zu benennen (Line Orientation: 12.6 ± 12.5 , Farbbenennung: 50.9 ± 13.9). Die Interaktion „Zeit x Bedingung“ erklärt sich daraus, dass die Anzahl der benannten Farben nach 12 Monaten abnahm ($t_{56} = 4.97$, $p < .001$) während die Leistung in der Line Orientation Bedingung gleich blieb ($t_{56} = 0.05$, $p = .96$). Explorativ wurde außerdem die Leistung getrennt für die Diagnosen über die beiden Messzeitpunkte verglichen. Patienten mit Alzheimer-Erkrankung veränderten sich demnach über das Einjahresintervall nicht in ihrer Leistung. Dies galt sowohl für die Line Orientation Aufgabe (T1: 10.0 ± 8.7 , T2: 9.6 ± 7.5 ; $t_8 = 0.28$, $p = .78$) als auch für die Farbbenennung (T1: 52.9 ± 7.3 , T2: 48.3 ± 12.2 ; $t_8 = 1.99$, $p = .08$). Gesunde Kontrollen ordneten nach einem Jahr ebenso viele Linien richtig zu (T1: 15.4 ± 6.1 , T2: 15.4 ± 6.3 , $t_{47} = -0.05$, $p = .96$), benannten jedoch weniger Farben in der Kontrollbedingung (T1: 55.0 ± 6.1 , T2: 47.6 ± 9.2 ; $t_{47} = 4.62$, $p < .001$, s. Abbildung 19).

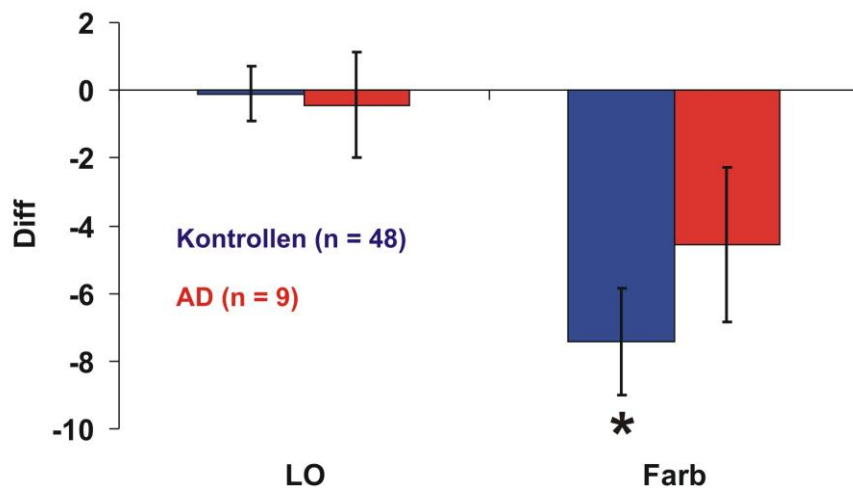


Abbildung 19: Veränderung Verhaltensdaten Line Orientation. Mittlere Differenz („Diff“, T2-T1) der Verhaltensdaten während der Line Orientation Aufgabe. LO = Line Orientation, Farb = Farbbenennung (Kontrollaufgabe). Fehlerbalken bezeichnen den Standardfehler des Mittelwerts. Sterne geben das Signifikanzniveau des t-Tests (für abhängige Stichproben) an: * = $p < .05$.

Die Anzahl der Fehler in beiden Bedingungen veränderte sich nicht bei Patienten mit Alzheimer-Erkrankung (Line Orientation: T1: 2.8 ± 1.9 , T2: 2.4 ± 2.4 ; Wilcoxon $z = -0.85$, $p = .40$; Farbbenennung: T1: 0.2 ± 0.4 , T2: 0.4 ± 1.0 ; Wilcoxon $z = -0.45$, $p = .66$). Gesunden Kontrollen unterliefen nach einem Jahr weniger Fehler in der Farbbenennung (T1: 0.2 ± 0.6 , T2: 0.04 ± 0.2 ; Wilcoxon $z = -2.07$, $p < .05$), nicht jedoch in der Line Orientation Aufgabe (T1: 3.6 ± 2.5 , T2: 3.0 ± 2.5 ; Wilcoxon $z = -1.89$, $p = .06$).

Funktionelle Bildgebung Line Orientation (NIRS) T2

Gemäß der ROI-Definition (s. Methoden) wurden der linke und der rechte Parietalkortex getrennt voneinander analysiert.

[O₂Hb] Die 2 x 2 ANOVA mit dem Zwischensubjektfaktor „Diagnose“ (AD-Patienten und Kontrollen) und dem Innersubjektfaktor „Bedingung“ (Line Orientation und Farbbenennung) zeigte für die ROI über dem linken Parietalkortex keine signifikanten Effekte. Genauso verhielt es sich mit der Analyse der [O₂Hb] Veränderungen im rechten Parietalkortex (s. Anhang C 2-b).

[HHb] In der 2 x 2 ANOVA mit dem Zwischensubjektfaktor „Diagnose“ (AD-Patienten und Kontrollen) und dem Innersubjektfaktor „Bedingung“ (Line Orientation und Farbbenennung) wurde der Haupteffekt „Diagnose“ signifikant ($F_{1,56} = 5.8$, $p < .05$). Die Interaktion „Diagnose x Bedingung“ zeigte einen Trend ($F_{1,56} = 3.7$, $p = .06$). Unabhängig von der Bedingung zeigten Kontrollen einen leichten Abfall im deoxygenierten Hämoglobin, während Patienten mit Alzheimer-Erkrankung einen Anstieg zeigten. Zum zweiten Messzeitpunkt zeigten Kontrollen einen deutlichen Abfall im deoxygenierten Hämoglobin während der Line Orientation Aufgabe im Vergleich zur Farbbenennung ($t_{47} = -2.88$, $p < .01$), die bei AD-Patienten nicht zu beobachten war ($t_8 = 0.63$, $p = .55$). Die mit den gleichen Faktoren durchgeführte 2 x 2 ANOVA für den rechten Parietalkortex lieferte für die Veränderungen im deoxygenierten Hämoglobin keine signifikanten Ergebnisse (s. Anhang C2-b).

Vergleich funktionelle Bildgebung Line Orientation T1-T2

[O₂Hb] Die 2 x 2 x 2 ANOVA für den linken Parietalkortex mit dem Zwischen-subjektfaktor „Diagnose“ (AD-Patienten und Kontrollen) und den Innersubjekt-faktoren „Zeit“ (Erster und zweiter Messzeitpunkt) und „Bedingung“ (Line Orientation und Farbbenennung) zeigte keinen signifikanten Effekt, der den Faktor „Zeit“ enthielt. Es konnten also keine Veränderungen von [O₂Hb] über das Einjahresintervall für den linken Parietalkortex im Line Orientation Paradigma gefunden werden. Genauso verhielt es sich mit der 2 x 2 x 2 ANOVA für die ROI über dem rechten Parietalkortex (s. Abbildung 20 und Anhang C3-b).

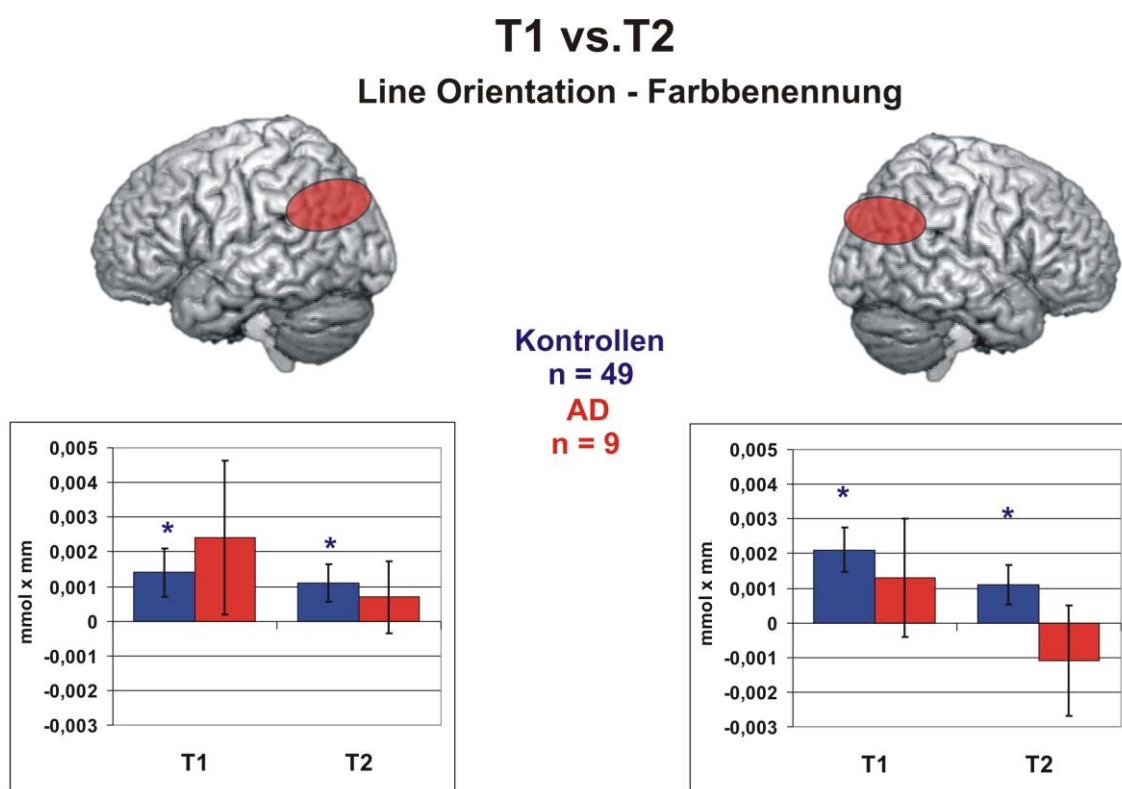


Abbildung 20: Aktivierungsveränderung Line Orientation. Mittlere Veränderung von [O₂Hb] während der Line Orientation Aufgabe über dem linken und dem rechten Parietalkortex zu den beiden Messzeitpunkten. Aufgetragen sind die Differenzwerte zwischen Line Orientation Bedingung und Farbbenennung. Fehlerbalken bezeichnen den Standardfehler des Mittelwerts. Blaue Sterne zeigen einen signifikanten Bedingungsunterschied an (*t*-Test für abhängige Stichproben), * = $p < .05$.

[HHb] Die beiden 2 x 2 x 2 ANOVAs mit dem Zwischensubjektfaktor „Diagnose“ (AD-Patienten und Kontrollen) und den Innersubjektfaktoren „Zeit“ (Erster und zweiter Messzeitpunkt) und „Bedingung“ (Line Orientation und Farbbenenennung), die getrennt für den linken und den rechten Parietalkortex durchgeführt wurden, zeigten keinen signifikanten Effekt, der den Faktor „Zeit“ enthielt. Die Konzentrationsänderungen des deoxygenierten Hämoglobins veränderten sich während der Lineorientation Aufgabe demnach nicht über das Einjahresintervall hinweg. Dies galt sowohl für Patienten als auch für Kontrollen (s. Anhang C3-b).

Korrelationen Line Orientation

Verhaltensdaten (LO) Die Leistung in der Line Orientation Aufgabe zum zweiten Messzeitpunkt zeigte in keiner der beiden Gruppen zum Zeitpunkt T2 einen statistischen Zusammenhang zwischen den Verhaltensdaten und den neuropsychologischen Testwerten, der unter dem korrigierten Signifikanzniveau von $p < .0125$ lag (s. Anhang C2-c).

Die Veränderung in den neuropsychologischen Testwerten über das Einjahresintervall hinweg korrelierte nur für gesunde Kontrollen mit der Veränderung in den Verhaltensdaten der Line Orientation Aufgabe (MMST: Pearson $r_{(48)} = .40$, $p < .01$, DemTect: Pearson $r_{(48)} = .35$, $p < .05$). Je größer die Veränderung in den MMST- und DemTect-Werten, desto größer war auch die Veränderung in der Anzahl der richtig zugeordneten Linien. Für die Veränderung in den Verhaltensdaten der Kontrollaufgabe konnte eine Korrelation mit den Veränderungen im DemTect beobachtet werden (Pearson $r_{(48)} = .45$, $p < .01$). Größere Veränderungen im DemTect gingen also mit einer stark unterschiedlichen Anzahl benannter Farben in der Kontrollbedingung einher. Für Patienten mit Alzheimer-Erkrankung konnten keine signifikanten Korrelationen beobachtet werden (s. Anhang C3-c).

Funktionelle Bildgebung (LO) Zum zweiten Messzeitpunkt konnte kein Zusammenhang zwischen den Veränderungen des oxygenierten und deoxygenierten Hämoglobins während der Line Orientation Aufgabe auf der einen und den neuropsychologischen Tests und den Verhaltensdaten auf der anderen Seite beobachtet werden.

Für die Veränderung der NIRS-Aktivierungen über das Einjahresintervall hinweg konnte für Alzheimer-Patienten eine Korrelation der Veränderung im MMST mit der Veränderung der aufgabenbezogenen Aktivierung für [O₂Hb] im rechten Parietalkortex beobachtet werden (Pearson $r_{(9)} = .78$, $p < .05$). Je mehr die Patienten sich also in ihren MMST-Werten verschlechterten, desto weniger Aktivierung zeigten sie auch während des Zuordnens von Linien im Vergleich zur Farbbenennung. Für gesunde Kontrollen ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge über die Zeit hinweg.

3.2.2.2 Wortflüssigkeit (VFT, T2)

Verhaltensdaten Wortflüssigkeit

Buchstaben T2: In der 2 x 2 ANOVA mit dem Zwischensubjektfaktor „Diagnose“ (AD-Patienten und Kontrollen) und dem Innersubjektfaktor „Bedingung“ (Buchstaben und Wochentage) wurden sowohl die beiden Haupteffekte „Diagnose“ ($F_{1,60} = 32.7$, $p < .001$) und „Bedingung“ ($F_{1,60} = 66.4$, $p < .001$) als auch die Interaktion „Diagnose x Bedingung“ ($F_{1,60} = 7.8$, $p < .01$, s. Anhang D2-a) signifikant. Auch nach einem Jahr nannten beide Gruppen mehr Wochentage als Substantive mit den vorgegebenen Anfangsbuchstaben (AD: Buchstaben: 10.4 ± 4.9 , Wochentage: 24.0 ± 8.8 ; $t_{12} = -4.84$, $p < .001$; Kontrollen: Buchstaben: 22.2 ± 5.7 , Wochentage: 28.9 ± 6.1 , $t_{48} = -6.37$, $p < .001$). Kontrollen zeigten hierbei in der Buchstabenbedingung eine bessere Leistung als Patienten mit Alzheimer-Erkrankung ($t_{60} = -6.86$, $p < .001$). Auch die Anzahl der aufgezählten Wochentage in der Kontrollaufgabe unterschied sich zwischen den beiden Gruppen mit mehr Wochentagen in der Kontrollgruppe ($t_{60} = -2.33$, $p < .05$). Die Interaktion „Diagnose x Bedingung“ ergibt sich daraus, dass der Unterschied zwischen den Bedingungen für Alzheimer-Patienten wesentlich stärker ausfiel als für gesunde Kontrollen (s. o.).

Vergleich Verhaltensdaten Buchstaben T1-T2 Die 2 x 2 x 2 ANOVA mit dem Zwischensubjektfaktor „Diagnose“ (AD-Patienten und Kontrollen) und den Innersubjektfaktoren „Zeit“ (1. und 2. Messzeitpunkt) und „Bedingung“ (Buchstaben und Wochentage) zeigte die signifikanten Haupteffekte „Diagnose“ ($F_{1,60} = 23.7$, $p < .001$) und „Bedingung“ ($F_{1,60} = 90.0$, $p < .001$) und die beiden signifi-

kanten Interaktionen „Bedingung x Diagnose“ ($F_{1,60} = 15.7$, $p < .001$) und „Zeit x Diagnose“ ($F_{1,60} = 6.2$, $p < .05$, s. Anhang D3-a). Die Interaktion „Bedingung x Diagnose“ ist auf den unterschiedlich stark ausgeprägten Gruppenunterschieden in den beiden Bedingungen zurückzuführen. Über beide Messzeitpunkte hinweg nannten gesunde Kontrollen deutlich mehr Wörter mit einem bestimmten Anfangsbuchstaben als Patienten mit Alzheimer-Erkrankung (AD: 11.8 ± 5.66 , KON: 22.2 ± 5.59 ; $t_{60} = -5.97$, $p < .001$). Dies trifft zwar auch auf die Kontrollbedingung zu, doch ist der Unterschied hier nicht so stark ausgeprägt (AD: 23.4 ± 6.75 , KON: 27.0 ± 4.64 ; $t_{60} = -2.24$, $p < .05$). Die Anzahl durchschnittlich ausgesprochener Worte in der gesamten fNIRS-Messung unterschied sich bei Patienten mit Alzheimer-Erkrankung nicht zwischen den beiden Messzeitpunkten (T1: 18.0 ± 7.91 , T2: 17.2 ± 5.01 ; $t_{12} = 0.38$, $p = .71$), Kontrollen jedoch sagten während der zweiten Messung mehr Wörter als während der ersten Messung (T1: 23.7 ± 6.02 , T2: 25.6 ± 4.61 ; $t_{48} = -2.16$, $p < .05$). Abbildung 21 zeigt explorativ die Veränderung der Leistung in den beiden Bedingungen für beide Gruppen. Im Vergleich zum ersten Messzeitpunkt nannten Patienten mit Alzheimer-Erkrankung nach einem Jahr weniger Wörter mit einem bestimmten Anfangsbuchstaben (T1: 13.2 ± 7.0 , T2: 10.4 ± 4.9 ; $t_{12} = 2.42$, $p < .05$) während die Anzahl der Wochentage gleich blieb (T1: 22.8 ± 11.4 , T2: 24.0 ± 8.8 ; $t_{12} = -0.27$, $p = .79$). Die Kontrollgruppe veränderte sich in ihrer Leistung in Hinsicht auf die Buchstabenbedingung nicht (T1: 22.3 ± 6.5 , T2: 22.2 ± 5.7 ; $t_{12} = 0.06$, $p = .95$). Anders verhielt es sich mit der Kontrollaufgabe. Hier zählten gesunde Kontrollpersonen mehr Wochentage nach einem Jahr auf als zum ersten Messzeitpunkt (T1: 25.1 ± 6.8 , T2: 28.9 ± 6.1 ; $t_{12} = -2.93$, $p < .01$).

Kategorien T2 Die 2 x 2 ANOVA für die Verhaltensdaten in der Kategorienversion der Wortflüssigkeitsaufgabe nach einem Jahr mit dem Zwischensubjektfaktor „Diagnose“ (AD-Patienten und Kontrollen) und dem Innersubjektfaktor „Bedingung“ (Kategorien und Wochentage) erbrachte die signifikanten Haupteffekte „Bedingung“ ($F_{1,61} = 8.9$, $p < .01$) und „Diagnose“ ($F_{1,61} = 43.1$, $p < .001$) und die Interaktion „Bedingung x Diagnose“ ($F_{1,61} = 26.7$, $p < .001$, s. Anhang E2-a). AD-Patienten nannten weniger Wörter aus einer bestimmten Kategorie als Wochentage (Kategorien: 19.4 ± 8.1 , Wochentage: 27.9 ± 9.2 , $t_{13} = -3.52$, $p < .01$),

während es sich bei den Kontrollen umgekehrt verhielt. Sie zählten in der Kontrollbedingung weniger Wochentage auf (Kategorien: 37.5 ± 7.2 , Wochentage: 35.2 ± 6.5 , $t_{48} = 2.59$, $p < .05$). Kontrollen nannten sowohl in der Kategorienbedingung ($t_{61} = -8.07$, $p < .001$) als auch in der Kontrollbedingung eine größere Anzahl an Worten als Patienten mit Alzheimer-Erkrankung ($t_{61} = -3.41$, $p < .01$).

Vergleich Verhaltensdaten Kategorien T1-T2 Um die Verhaltensdaten in der Kategorienversion der Wortflüssigkeitsaufgabe zwischen den beiden Gruppen zu beiden Messzeitpunkten zu vergleichen, wurde eine $2 \times 2 \times 2$ ANOVA mit dem Zwischensubjektfaktor „Diagnose“ (AD-Patienten und Kontrollen) und den Innersubjektfaktoren „Bedingung“ (Kategorien und Wochentage) und „Zeit“ (Erster und zweiter Messzeitpunkt) durchgeführt. Signifikanz erreichten die Haupteffekte „Diagnose“ ($F_{1,61} = 43.4$, $p < .001$) und „Bedingung“ ($F_{1,61} = 30.4$, $p < .001$) sowie die Interaktionen „Bedingung x Diagnose“ ($F_{1,61} = 44.8$, $p < .001$) und „Zeit x Bedingung x Diagnose“ ($F_{1,61} = 92.4$, $p < .05$, s. Anhang E3-a). Die Dreifachinteraktion erklärt sich aus der unterschiedlichen Veränderung in der Leistung der beiden Gruppen über das Einjahresintervall. Patienten mit Alzheimer-Erkrankung zeigten während der zweiten Messung eine schlechtere Leistung in der Kategorienbedingung (T1: 21.4 ± 7.3 , T2: 19.4 ± 8.1 ; $t_{13} = 2.20$, $p < .05$), während die Anzahl der Wochentage für diese Gruppe gleich blieb (T1: 27.3 ± 9.1 , T2: 27.9 ± 9.2 ; $t_{13} = -0.16$, $p = .87$, s. Abbildung 22). Bei den Kontrollen war eine gegenläufige Entwicklung zu beobachten: Nach einem Jahr nannten sie ebenso viele Wörter aus einer bestimmten Kategorie (T1: 37.3 ± 8.3 , T2: 37.5 ± 7.2 ; $t_{48} = -0.29$, $p = .77$), jedoch weniger Wochentage in der Kontrollbedingung (T1: 38.2 ± 8.4 , T2: 35.2 ± 6.5 ; $t_{48} = 2.64$, $p < .05$).

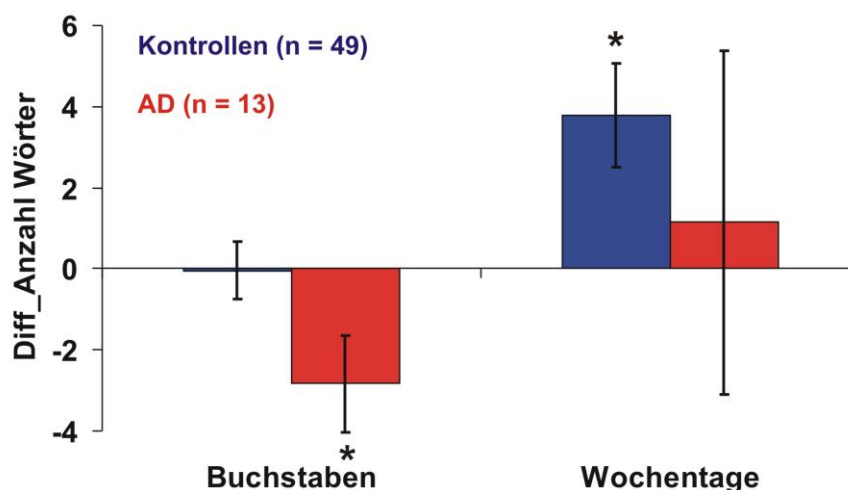


Abbildung 21: Veränderung Verhaltensdaten Wortflüssigkeit Buchstaben. Mittlere Differenz (T_2-T_1) der Verhaltensdaten während der Buchstabenversion der Wortflüssigkeitsaufgabe. Fehlerbalken bezeichnen den Standardfehler des Mittelwerts. Sterne geben das Signifikanzniveau des t -Tests (für abhängige Stichproben) an: * = $p < .05$.

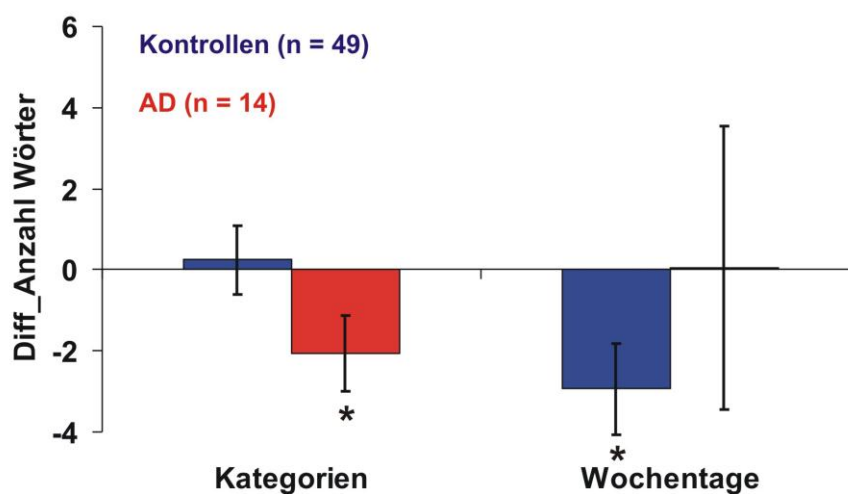


Abbildung 22: Veränderung Verhaltensdaten Wortflüssigkeit Kategorien. Mittlere Differenz (T_2-T_1) der Verhaltensdaten während der Kategorienversion der Wortflüssigkeitsaufgabe. Fehlerbalken bezeichnen den Standardfehler des Mittelwerts. Sterne geben das Signifikanzniveau des t -Tests (für abhängige Stichproben) an: * = $p < .05$.

Funktionelle Bildgebung Wortflüssigkeit (NIRS) T2

Gemäß der ROI-Definition (s. Methoden) wurden der linke und der rechte DLPFC für die beiden Varianten der Wortflüssigkeitsaufgabe getrennt voneinander analysiert.

Buchstaben T2

[O₂Hb] Die 2 x 2 ANOVA mit dem Zwischensubjektfaktor „Diagnose“ (AD-Patienten und Kontrollen) und dem Innersubjektfaktor „Bedingung“ (Buchstaben und Wochentage) für den linken DLPFC zeigte zum zweiten Messzeitpunkt als signifikante Ergebnisse den Haupteffekt „Bedingung“ ($F_{1,60} = 14.4$, $p < .001$) und die Interaktion „Bedingung x Diagnose“ ($F_{1,60} = 5.8$, $p < .05$, s. Anhang D2-b). Die Interaktion erklärt sich aus dem zwischen den Gruppen unterschiedlichen Anstieg im oxygenierten Hämoglobin während der Buchstabenbedingung im Vergleich zu den Wochentagen. Während bei gesunden Kontrollen eine deutliche Zunahme festgestellt werden konnte ($t_{48} = 6.89$, $p < .001$), zeigte sich bei Patienten mit Alzheimer-Erkrankung kein Unterschied zwischen den beiden Bedingungen der Wortflüssigkeitsaufgabe im linken DLPFC ($t_{12} = 0.73$, $p = .48$). Die aus der Differenz zwischen den Bedingungen abzulesende aufgabenbezogene VFT-typische Aktivierung unterschied sich deutlich zwischen den beiden Gruppen ($t_{60} = -2.42$, $p < .05$). Auch die mit den gleichen Faktoren durchgeführte 2 x 2 ANOVA für den rechten DLPFC erbrachte den signifikanten Haupteffekt „Bedingung“ ($F_{1,60} = 12.5$, $p < .01$). Gemittelt über beide Gruppen stieg das oxygenierte Hämoglobin während der Buchstabenbedingung an, während es bei Wochentagen abfiel (Buchstaben: 0.002 ± 0.005 , Wochentage: -0.002 ± 0.003). **[HHb]** In der 2 x 2 ANOVA für den linken DLPFC mit dem Zwischensubjektfaktor „Diagnose“ (AD-Patienten und Kontrollen) und dem Innersubjektfaktor „Bedingung“ (Buchstaben und Wochentage) konnten keine signifikanten Veränderungen im deoxygenierten Hämoglobin gefunden werden. Die mit den gleichen Faktoren berechnete 2 x 2 ANOVA für den rechten DLPFC zeigte einen signifikanten Haupteffekt „Bedingung“ ($F_{1,60} = 4.3$, $p < .05$, s. Anhang D2-b). Über beide Gruppen hinweg gab es analog zum Anstieg in [O₂Hb] einen stärkeren Abfall in [HHb] während der Buchstabenbedingung im Vergleich zur Kontrollaufgabe.

Vergleich funktionelle Bildgebung VFT BuchstabenT1-T2

[O₂Hb] Um die Veränderungen in [O₂Hb] über das Einjahresintervall hinweg zu analysieren, wurde für den linken und für den rechten DLPFC jeweils eine 2 x 2 x 2 ANOVA durchgeführt. Es gingen der Zwischenssubjektfaktor „Bedingung“ (AD-Patienten und Kontrollen) und die Innersubjektfaktoren „Zeit“ (Erster und zweiter Messzeitpunkt) und „Bedingung“ (Buchstaben und Wochentage) in die Analyse ein. Für den linken DLPFC zeigten sich die signifikanten Haupteffekte „Zeit“ ($F_{1,60} = 10.8$, $p < .01$) und „Bedingung“ ($F_{1,60} = 40.0$, $p < .001$) sowie die Interaktion „Zeit x Bedingung“ ($F_{1,60} = 8.1$, $p < .01$, s. Anhang D3-b). In beiden Gruppen konnte nach einem Jahr ein geringerer Anstieg des oxygenierten Hämoglobins im linken DLPFC während der Buchstabenbedingung beobachtet werden (AD: $t_{12} = 2.93$, $p < .05$; Kontrollen: $t_{48} = 2.23$, $p < .05$), während es keine Veränderung in der Kontrollaufgabe gab (AD: $t_{12} = 0.74$, $p = .47$; Kontrollen: $t_{48} = 1.23$, $p = .23$). Die Zeiteffekte in den einzelnen Gruppen wurden aufgrund der Fragestellung zusätzlich explorativ betrachtet. Die sich aus der Differenz zwischen den beiden Bedingungen ergebende aufgabenbezogene Aktivierung nahm in der Gruppe der Patienten mit Alzheimer-Erkrankung deutlich ab ($t_{12} = 2.57$, $p < .05$), während für gesunde Kontrollen kein Unterschied festzustellen war ($t_{48} = 1.25$, $p = .22$; s. Abbildung 23). In der 2 x 2 x 2 ANOVA für den rechten DLPFC wurden die beiden Haupteffekte „Zeit“ ($F_{1,60} = 9.4$, $p < .01$) und „Bedingung“ ($F_{1,60} = 28.1$, $p < .001$) gefunden. Generell zeigte sich in der Gesamtstichprobe zum ersten Messzeitpunkt ein stärkerer Anstieg in [O₂Hb] während der ganzen NIRS-Messung als zum zweiten Messzeitpunkt (T1: 0.0015 ± 0.004 , T2: -0.0002 ± 0.003). Gemittelt über beide Messungen konnte generell eine stärkere Oxygenierung für die Wortflüssigkeitsbedingung im Vergleich zu den Wochentagen gefunden werden (Buchstaben: 0.0028 ± 0.005 , Wochentage: -0.0014 ± 0.003). Explorativ zeigten sich darüber hinaus getrennt für beide Gruppen wie auf der linken Seite im rechten DLPFC zum zweiten Messzeitpunkt ein wesentlich geringerer Anstieg im oxygenierten Hämoglobin während der Buchstabenbedingung (AD: $t_{12} = 2.39$, $p < .05$; Kontrollen: $t_{48} = 2.96$, $p < .01$) und keine Veränderung während der Kontrollaufgabe (AD: $t_{12} = 0.99$, $p = .34$; Kontrollen: $t_{48} = 1.48$, $p = .15$). Die aufgabenbezogene Aktivierung jedoch verän-

derte sich nicht über das Einjahresintervall hinweg, weder für AD-Patienten ($t_{12} = 1.18, p = .26$) noch für Kontrollen ($t_{48} = -0.12, p = .91$).

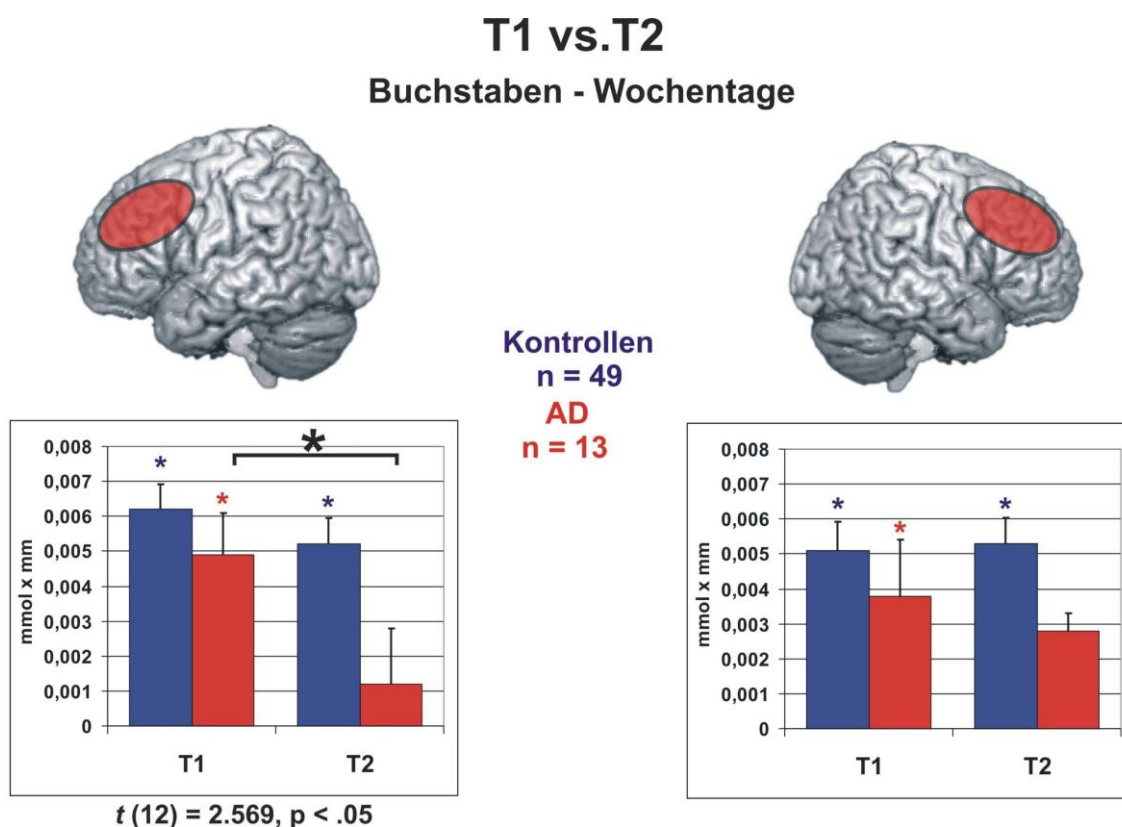


Abbildung 23: Aktivierungsveränderung Wortflüssigkeit Buchstaben. Mittlere Veränderung von [O₂Hb] während der Buchstabenversion der Wortflüssigkeitsaufgabe über dem linken und dem rechten DLPFC zu den beiden Messzeitpunkten. Aufgetragen sind die Differenzwerte zwischen der Buchstabenbedingung und den Wochentagen. Fehlerbalken bezeichnen den Standardfehler des Mittelwerts. Bunte Sterne zeigen einen signifikanten Bedingungsunterschied an (t-Test für abhängige Stichproben), schwarze Sterne einen statistisch bedeutsamen Unterschied zwischen den Messzeitpunkten, * = $p < .05$.

[HHb] Die für den linken und rechten DLPFC durchgeführte 2 x 2 x 2 ANOVA mit dem Zwischensubjektfaktor „Diagnose“ (AD-Patienten und Kontrollen) und den Innersubjektfaktoren „Zeit“ (erster und zweiter Messzeitpunkt) und „Bedingung“ (Buchstaben und Wochentage) zeigte für keine der beiden Seiten einen signifikanten Effekt, der den Faktor „Zeit“ enthielt. Die Konzentrationsveränderungen von HHb während der Buchstabenversion der Wortflüssigkeitsaufgabe

unterschieden sich demnach nicht zwischen den beiden Messzeitpunkten (s. Anhang D3-b).

Kategorien T2

[O₂Hb] Für den linken und den rechten DLPFC wurde jeweils eine 2 x 2 ANOVA mit dem Zwischensubjektfaktor „Diagnose“ (AD-Patienten und Kontrollen) und dem Innersubjektfaktor „Bedingung“ (Kategorien und Wochentage) durchgeführt. Für den linken DLPFC wurde eine signifikante Interaktion „Bedingung x Diagnose“ ($F_{1,61} = 13.9$, $p < .001$, s. Anhang E2-b) gefunden. Während gesunde Kontrollen in der Kategorienbedingung einen wesentlich höheren Anstieg im oxygenierten Hämoglobin aufwiesen als während der Kontrollaufgabe ($t_{48} = 4.68$, $p < .001$), zeigte sich bei Patienten mit Alzheimer-Erkrankung ein fast gegenläufiger Trend ($t_{13} = -1.93$, $p = .08$; s. Abbildung 24). Dementsprechend unterschied sich auch die aufgabenbezogene Aktivierung im linken DLPFC zwischen den beiden Gruppen mit einer deutlichen Aktivierung in der Kontrollgruppe im Vergleich zur Patientengruppe ($t_{61} = -3.73$, $p < .001$). In der 2 x 2 ANOVA für den rechten DLPFC wurden die beiden Haupteffekte „Diagnose“ ($F_{1,61} = 13.9$, $p < .001$) und „Bedingung“ ($F_{1,61} = 5.4$, $p < .05$) signifikant. Beide Gruppen zeigten einen deutlichen Unterschied zwischen den beiden Bedingungen (AD: $t_{13} = 2.20$, $p < .05$; Kontrollen: $t_{48} = 3.25$, $p < .01$). Der Haupteffekt „Diagnose“ erklärt sich dadurch, dass bei den Kontrollen über beide Bedingungen hinweg ein genereller Abfall im oxygenierten Hämoglobin festgestellt werden konnte, während AD-Patienten einen Anstieg zeigten ($t_{61} = 2.32$, $p < .05$).

[HHb] Um Veränderungen im deoxygenierten Hämoglobin während der Kategorienversion der Wortflüssigkeitsaufgabe zu analysieren, wurde jeweils für den linken und den rechten DLPFC eine 2 x 2 ANOVA gerechnet. Diese enthielt den Zwischensubjektfaktor „Diagnose“ (AD-Patienten und Kontrollen) und den Innersubjektfaktor „Bedingung“ (Kategorien und Wochentage). Für den linken DLPFC konnte ein signifikanter Haupteffekt „Bedingung“ ($F_{1,61} = 12.0$, $p < .01$, festgestellt werden (s. Anhang E2-b). Beide Gruppen zeigten einen deutlichen Unterschied zwischen der Kategorienbedingung und der Kontrollaufgabe. Während Wörter aus einer bestimmten Kategorie genannt werden mussten, kam es sowohl bei AD-Patienten als auch bei Kontrollen im Vergleich zu den Wochenta-

gen zu einem bedeutsamen Abfall im deoxygenierten Hämoglobin. Im rechten DLPFC zeigten sich keine signifikanten Effekte für [HHb].

Vergleich funktionelle Bildgebung VFT Kategorien T1-T2

[O₂Hb] In die 2 x 2 x 2 ANOVA für die Veränderungen von [O₂Hb] über das Einjahresintervall hinweg für den linken DLPFC wurde der Zwischensubjektfaktor „Diagnose“ (AD-Patienten und Kontrollen) und die Innersubjektfaktoren „Zeit“ (erster und zweiter Messzeitpunkt) und „Bedingung“ (Kategorien und Wochentage) eingeschlossen. Es zeigten sich die signifikanten Haupteffekte „Diagnose“ ($F_{1,61} = 4.6, p < .05$) und „Bedingung“ ($F_{1,61} = 18.3, p < .001$), außerdem die Interaktionen „Bedingung x Diagnose“ ($F_{1,61} = 8.4, p < .01$) und „Zeit x Bedingung“ ($F_{1,61} = 12.7, p < .01$) sowie ein Trend für die Interaktion „Zeit x Bedingung x Diagnose“ ($F_{1,61} = 3.6, p = .06$ s. E3-b). Der Effekt „Zeit x Bedingung“ ergab sich aus der Tatsache, dass beide Gruppen nach einem Jahr einen geringeren Anstieg im oxygenierten Hämoglobin in der Kategorienbedingung zeigten (AD-Patienten: $t_{13} = 2.24, p < .05$; Kontrollen: $t_{48} = 2.51, p < .05$), während sich die Oxygenierung in der Kontrollaufgabe nicht veränderte (AD-Patienten: $t_{13} = -0.97, p = .35$; Kontrollen: $t_{48} = 0.29, p = .77$). Die aus der Differenz zwischen den Bedingungen abzulesende aufgabenbezogene Aktivierung fiel bei den Patienten mit Alzheimer-Erkrankung in der Wiederholungsmessung deutlich geringer aus ($t_{13} = 3.08, p < .01$, s. Abbildung 24). Kontrollen zeigten im linken DLPFC keinen bedeutsamen Abfall in der VFT-relevanten Aktivierung ($t_{48} = 1.75, p = .09$). In der mit den gleichen Faktoren durchgeführten 2 x 2 x 2 ANOVA für den rechten DLPFC konnte kein signifikanter Effekt gefunden werden, der den Faktor „Zeit“ enthielt. Die Konzentrationsveränderungen von [O₂Hb] während der Kategorienversion der Wortflüssigkeitsaufgabe unterschieden sich demnach nicht zwischen den beiden Messzeitpunkten.

[HHb] Die beiden 2 x 2 x 2 ANOVAs für den linken und den rechten DLPFC mit dem Zwischensubjektfaktor „Diagnose“ (AD-Patienten und Kontrollen) und den Innersubjektfaktoren „Zeit“ (erster und zweiter Messzeitpunkt) und „Bedingung“ (Kategorien und Wochentage) zeigten keine signifikanten Effekte, die eine Veränderung von [HHb] zwischen den beiden Messzeitpunkten betrafen (s. Anhang E3-b).

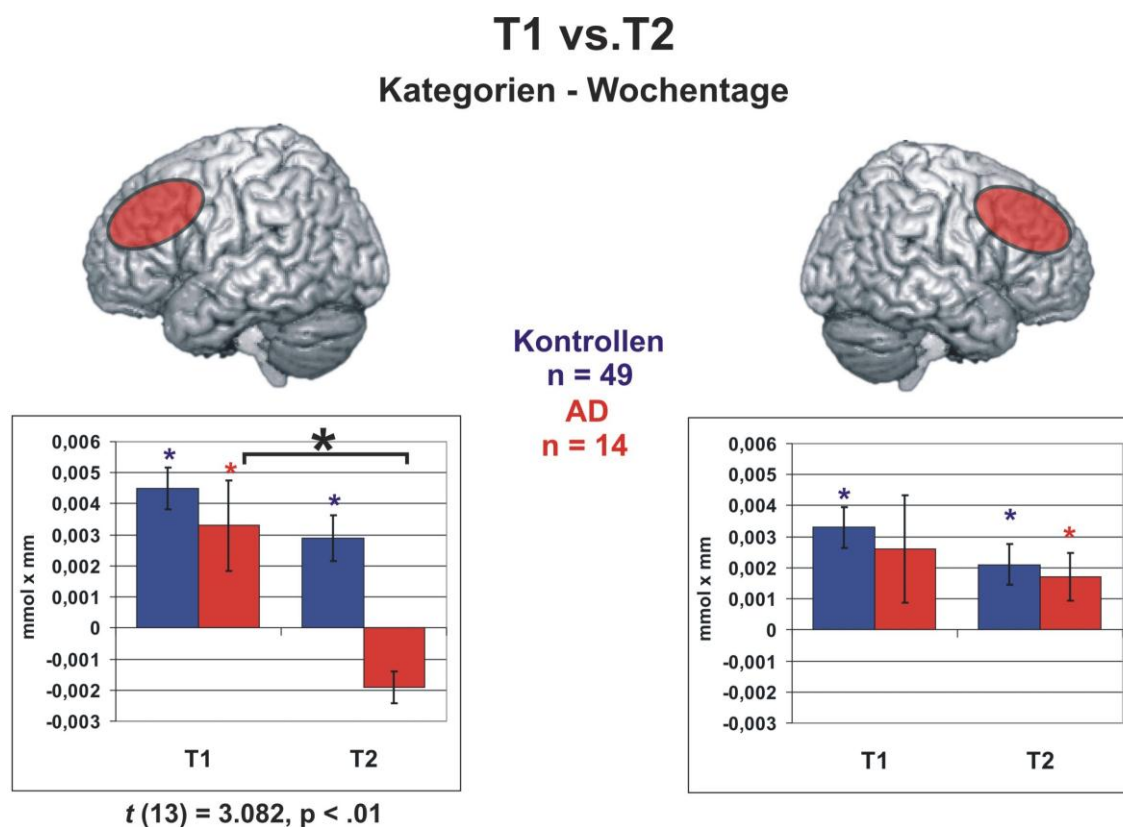


Abbildung 24: Aktivierungsveränderung Wortflüssigkeit Kategorien. Mittlere Veränderung von [O₂Hb] während der Kategorienversion der Wortflüssigkeitsaufgabe über dem linken und dem rechten DLPFC zu den beiden Messzeitpunkten. Aufgetragen sind die Differenzwerte zwischen der Kategorienbedingung und den Wochentagen. Fehlerbalken bezeichnen den Standardfehler des Mittelwerts. Bunte Sterne zeigen einen signifikanten Bedingungsunterschied an (t-Test für abhängige Stichproben). Schwarze Sterne zeigen einen statistisch bedeutsamen Unterschied zwischen den Messzeitpunkten, * = $p < .05$.

Korrelationen Wortflüssigkeit T2

Korrelationen Verhaltensdaten (VFT) Auch zum zweiten Messzeitpunkt korrelierte die Leistung in den beiden Versionen der Wortflüssigkeitsaufgabe (Buchstaben und Kategorien) für die Alzheimer-Patienten mit den Testwerten im MMST (Buchstaben: Pearson $r_{(13)} = .71, p < .0125$, Kategorien: Pearson $r_{(14)} = .89, p < .0125$) und im DemTect (Buchstaben: Pearson $r_{(13)} = .72, p < .0125$, Kategorien: Pearson $r_{(14)} = .84, p < .0125$). Patienten, die besser in den neuropsychologischen Tests abschnitten, zählten während der NIRS-Messung auch mehr Wörter mit vorgegebenen Anfangsbuchstaben oder aus einer bestimmten Kate-

gorie auf. Für Kontrollen konnte dieser Zusammenhang nur mit dem DemTect und der Buchstabenversion beobachtet werden (Pearson $r_{(49)} = .43$, $p < .0125$). Je höher also die Punktzahl im DemTect, desto größer fiel auch die Anzahl der genannten Wörter mit einem bestimmten Anfangsbuchstaben während der NIRS-Messung aus (s. Anhang E2-c).

Die Veränderung in den VFT-Leistungen über das Einjahresintervall hinweg zeigte für Patienten mit Alzheimer-Erkrankung eine positive Korrelation zwischen der Kategorienversion und dem MMST (Pearson $r_{(13)} = .64$, $p < .05$). Je stärker sich die Patienten also im MMST verschlechterten, desto weniger Wörter aus einer bestimmten Kategorie nannten sie auch während der NIRS-Untersuchung. Für gesunde Kontrollen konnte kein statistischer Zusammenhang festgestellt werden (s. Anhang E3-c).

Korrelationen NIRS (VFT) Für den zweiten Messzeitpunkt konnte für die Buchstabenversion des VFT bei Alzheimer-Patienten eine negative Korrelation zwischen den Verhaltensdaten und dem Anstieg von $[O_2Hb]$ im rechten DLPFC während der Buchstabenbedingung gezeigt werden (Pearson $r_{(13)} = -.65$, $p < .05$). Je mehr Wörter genannt wurden desto geringer fiel der Anstieg von $[O_2Hb]$ im rechten DLPFC aus.

Für die Veränderungen in der Gehirnaktivierung gemessen mit NIRS wurden mehrere Korrelationen während der Buchstabenversion der Wortflüssigkeitsaufgabe für gesunde Kontrollen beobachtet. Sowohl im linken als auch im rechten DLPFC bestand ein positiver Zusammenhang zwischen der Veränderung im MMST und der aufgabenbezogenen Veränderung von $[O_2Hb]$ (links: Pearson $r_{(49)} = .38$, $p < .01$, rechts: Pearson $r_{(49)} = .36$, $p < .05$). Je stärker sich der Punktwert im MMST über das Jahr hinweg verschlechterte, desto mehr fiel im DLPFC bilateral auch die Oxygenierung während der Buchstabenbedingung ab.

Für Patienten mit Alzheimer-Erkrankung und für die Kategorienversion konnten keine signifikanten Korrelationen über das Ein-Jahres-Intervall hinweg beobachtet werden.

3.2.2.3 Sensorisches Gating (T2)

Gatingquotient

Gesunde Kontrollen zeigten auch bei der Wiederholungsmessung nach einem Jahr auf den zweiten Klick eine deutlich reduzierte P50-Amplitude verglichen mit der neurophysiologischen Antwort auf den ersten Klick (S1: $5.48 \pm 4.2 \mu\text{V}$, S2: $2.54 \pm 2.6 \mu\text{V}$; $t_{44} = 5.28$, $p < .001$, $d = 0.79$). Dies konnte bei Patienten mit Alzheimer-Erkrankung nicht festgestellt werden (S1: $4.30 \pm 4.0 \mu\text{V}$, S2: $2.77 \pm 3.2 \mu\text{V}$; $t_{11} = 2.04$, $p = .07$, $d = 0.58$). Es konnte zum zweiten Messzeitpunkt also nur bei gesunden Kontrollen ein deutliches sensorisches Gating beobachtet werden. Der Gating-Quotient Q lag für AD-Patienten bei 0.84 ± 0.59 mit individuellen Werten von 0.11 bis 2.23. Kontrollen wiesen einen Gating-Quotienten von 0.45 ± 0.39 auf mit individuellen Werten von 0.00 (nach Definition, $n = 2$) und 1.46. Die beiden Gruppen unterschieden sich in der Wiederholungsmessung in ihren Gating-Quotienten ($t_{55} = 2.77$, $p < .01$; s. Abbildung 25).

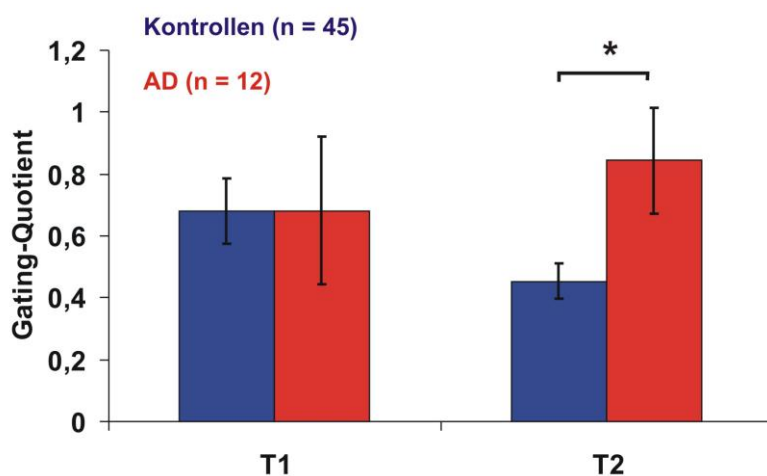


Abbildung 25: Gating-Quotient zu T1 und T2. Mittlerer Gating-Quotient ($A(S2)/A(S1)$) während des P50 Doppelklick-Paradigmas zu den beiden Messzeitpunkten. Fehlerbalken bezeichnen den Standardfehler des Mittelwerts. * = $p < .05$.

Vergleich Gating-Quotient T1-T2 Die 2 x 2 ANOVA mit dem Zwischensubjektfaktor „Diagnose“ (AD-Patienten und Kontrollen) und dem Innersubjektfaktor „Zeit“ (Erster und zweiter Messzeitpunkt) für den Gating-Quotienten zeigte

keine signifikanten Ergebnisse. Der Gating-Quotient veränderte sich statistisch gesehen nicht über das Einjahresintervall hinweg (AD: T1: 0.68 ± 0.83 , T2: 0.84 ± 0.58 ; $t_{11} = -0.82$, $p = .43$; Kontrollen: T1: 0.68 ± 0.72 , T2: 0.45 ± 0.39 ; $t_{44} = 1.99$, $p = .05$).

Funktionelle Bildgebung sensorisches Gating (NIRS)

Die 44 ANOVAS für die einzelnen Kanäle mit dem Zwischensubjektfaktor „Diagnose“ (AD-Patienten und Kontrollen) und dem Innersubjektfaktor „Bedingung“ (Doppelklick und Einzelklick) zeigten zum Zeitpunkt T2 weder für [O₂Hb] noch für [HHb] signifikante Effekte für den Haupteffekt „Bedingung“ oder die Wechselwirkung „Bedingung x Diagnose“, die unter den korrigierten Signifikanzgrenzen (s. Tabelle 5) lagen (s. Anhang F2).

Vergleich sensorisches Gating (NIRS) T1-T2

Um die Veränderungen zwischen den beiden Messzeitpunkten zu analysieren, wurden 44 ANOVAs mit dem Zwischensubjektfaktor „Diagnose“ (AD-Patienten und Kontrollen) und den Innersubjektfaktoren „Zeit“ (Erster und zweiter Messzeitpunkt) und „Bedingung“ (Doppelklick und Einzelklick) gerechnet. Weder für [O₂Hb] noch für [HHb] zeigte sich ein signifikanter Effekt über die Zeit hinweg, der unter dem Bonferroni-korrigierten Signifikanzniveau von $p < .0011$ lag (s. Anhang F3).

Korrelationen sensorisches Gating mit neuropsychologischen Testwerten

Auch zum zweiten Messzeitpunkt zeigte der Gating-Quotient keinen Zusammenhang mit den neuropsychologischen Testwerten.

Für die gesunden Kontrollen konnte ein positiver Zusammenhang zwischen der Veränderung des Gating-Quotienten über die Zeit und der Veränderung im MMST beobachtet werden (Pearson $r_{(45)} = .35$, $p < .05$). Zunehmende Gating-Quotienten gingen dabei mit einer stärkeren Verschlechterung im MMST einher. Für Patienten konnten keine signifikanten Korrelationen gezeigt werden.

3.3 Multiple Regression Gehirnaktivierung

Um den Vorhersagewert der neurophysiologischen Daten auf die Veränderung der neuropsychologischen Testwerte der Kontrollen zu untersuchen wurde eine multiple Regression gerechnet. Es wurden zwei Kriterien betrachtet: Veränderung im MMST (MMST (T1) – MMST (T2)) und Veränderung im DemTect (DemTect (T1) – DemTect (T2)). Als Prädiktoren dienten: Aufgabenbezogene Aktivierung im DLPFC während der Wortflüssigkeitsaufgabe („Buch links“, „Buch rechts“, „Kat links“, „Kat rechts“), aufgabenbezogene Aktivierung im Parietalkortex während der Line Orientation Aufgabe („LO links“, „LO rechts“) und der Gating Quotient (Q). Alle Prädiktoren wurden gleichzeitig in einem „forced entry“ Verfahren in die Analyse eingeschlossen.

Das Regressionsmodell im Ganzen lieferte einen signifikanten Beitrag zur Varianzaufklärung ($F_{7,43} = 2.48$, $p < .05$, s. Tabelle 6). In der vorliegenden Stichprobe lag der erklärte Varianzanteil aller Prädiktoren bei 33% ($R^2 = .33$). Alle NIRS- und EKP-Parameter zusammen konnten somit 33% der Varianz in der Veränderung der MMST-Werte über ein Jahr hinweg vorhersagen. Den einzigen statistisch bedeutsamsten Anteil für das Regressionsmodell lieferte dabei die aufgabenbezogene Aktivierung im rechten DLPFC während der Buchstabenversion der Wortflüssigkeitsaufgabe ($t_{43} = 2.89$, $p < .01$). Der positive T-Wert zeigt einen positiven Zusammenhang zwischen der NIRS-Aktivierung und der Veränderung im MMST an, wobei größere Veränderungswerte eine Verschlechterung der neuropsychologischen Leistung bedeuten. Gesunde Kontrollpersonen, die zum ersten Untersuchungszeitpunkt also eine hohe aufgabenbezogene Aktivierung während der Buchstabenversion der Wortflüssigkeitsaufgabe im rechten DLPFC aufwiesen, zeigten nach einem Jahr auch eine verhältnismäßig stärkere Verschlechterung in den MMST-Werten.

In einer post-hoc Analyse wurde die oben beschriebene Regression für die gesunden Kontrollen noch einmal durchgeführt und nur die beiden NIRS-Parameter für die Buchstabenversion des Wortflüssigkeitstests als Prädiktoren eingeschlossen. Es zeigte sich, dass die aufgabenbezogene Aktivierung im DLPFC für dieses Paradigma allein ebenfalls signifikant die Veränderung im MMST erklären konnte ($F_{(2,43)} = 4.60$, $p < .05$, s. Tabelle 7). Der erklärte Varianzanteil lag dabei bei 18% ($R^2 = .18$). Die entgegengesetzten Vorzeichen der T-

Werte weisen auf einen unterschiedlichen Zusammenhang zwischen den Veränderungen im MMST und den Aktivierungen des DLPFC in der Buchstabenbedingung hin: Je größer die Aktivierung auf der rechten Seite, desto ausgeprägter fiel der Abfall im MMST aus ($t = 2.80, p < .01$). Für den linken DLPFC gilt das Gegenteil, wenn auch nur als statistischer Trend ($t = -1.83, p = .08$). Hier sagte eine geringere Aktivierung schlechtere MMST-Werte voraus.

Tabelle 6: Regressionsanalyse der Kontrollen (N = 44) für die Veränderung im MMST

	Regressions- Koeffizient	SE	Beta	T	p
Buch_links	-120.62	65.06	-.61	-1.85	.07
Buch_rechts	166.991	57.84	.98	2.89	.007
Kat_links	-71.62	52.02	-.34	-1.38	.18
Kat_rechts	8.47	59.21	.04	.14	.89
LO_links	-26.36	37.89	-.14	-.70	.49
LO_rechts	6.31	56.60	.02	.11	.91
Q1	.35	.34	.15	1.03	.31

$R^2 = .33, F_{7,43} = 2.48, p < .05$

Tabelle 7: Post-hoc Regressionsanalyse der Kontrollen für Diff_MMST

	Regressions- Koeffizient	SE	Beta	T	p
Buch_links	-101.0	55.24	-.51	-1.83	.08
Buch_rechts	133.04	47.51	.78	2.80	.008

$R^2 = .18, F_{2,43} = 4.60, p < .05$

Für die Veränderungen im DemTect zeigten sich keine signifikanten Effekte in der multiplen Regression. Weder die Gesamtmodelle, noch einzelne Prädiktoren konnten relevant zur Varianzaufklärung beitragen (s. Tabelle 8). Die Veränderungen im DemTect konnten also nicht aus den neurophysiologischen Werten der ersten Messung vorhergesagt werden.

Tabelle 8: Regressionsanalyse der Kontrollen (N = 44) für die Veränderung im DemTect

	Regressions- Koeffizient	SE	Beta	T	p
Buch_links	-122.69	133.40	-.33	-.92	.36
Buch_rechts	193.55	118.59	.61	1.63	.11
Kat_links	-56.55	106.66	-.14	-.53	.60
Kat_rechts	46.60	121.40	.11	.38	.70
LO_links	-44.38	77.68	-.12	-.57	.57
LO_rechts	20.79	116.05	.04	.18	.86
Q1	.97	.70	.23	1.37	.18

$R^2 = .18$, $F_{7,44} = 1.12$, $p = .37$

3.4 Lateralisation der NIRS-Aktivierung während der Wortflüssigkeitsaufgabe

3.4.1 Lateralisierung T1

Zum ersten Messzeitpunkt zeigte sich bei den Kontrollen in beiden Versionen der Wortflüssigkeitsaufgabe eine deutliche Lateralisierung der aufgabenbezogenen Aktivierung (s. Abbildung 26 untere Hälfte). Die Oxygenierung im linken DLPFC fiel dabei höher aus als im rechten DLPFC. Dies galt sowohl für die Buchstabenversion ($t_{67} = 2.73$, $p < .01$) als auch für die Kategorienversion ($t_{67} = 2.94$, $p < .01$). Bei Patienten mit Alzheimer-Erkrankung konnte keine Lateralisierung beobachtet werden (s. Abbildung 26, obere Hälfte). Die funktionelle Aktivierung unterschied sich bei ihnen nicht zwischen dem linken und dem rechten

DLPFC (Buchstaben: $t_{71} = 1.75$, $p = .08$; Kategorien: $t_{70} = 1.11$, $p = .27$). In beiden Gruppen korrelierte der Symmetrieindex, gebildet aus der Aktivierungsdifferenz der beiden Hemisphären, nicht mit dem Alter, der Verhaltensleistung oder den neuropsychologischen Testwerten.

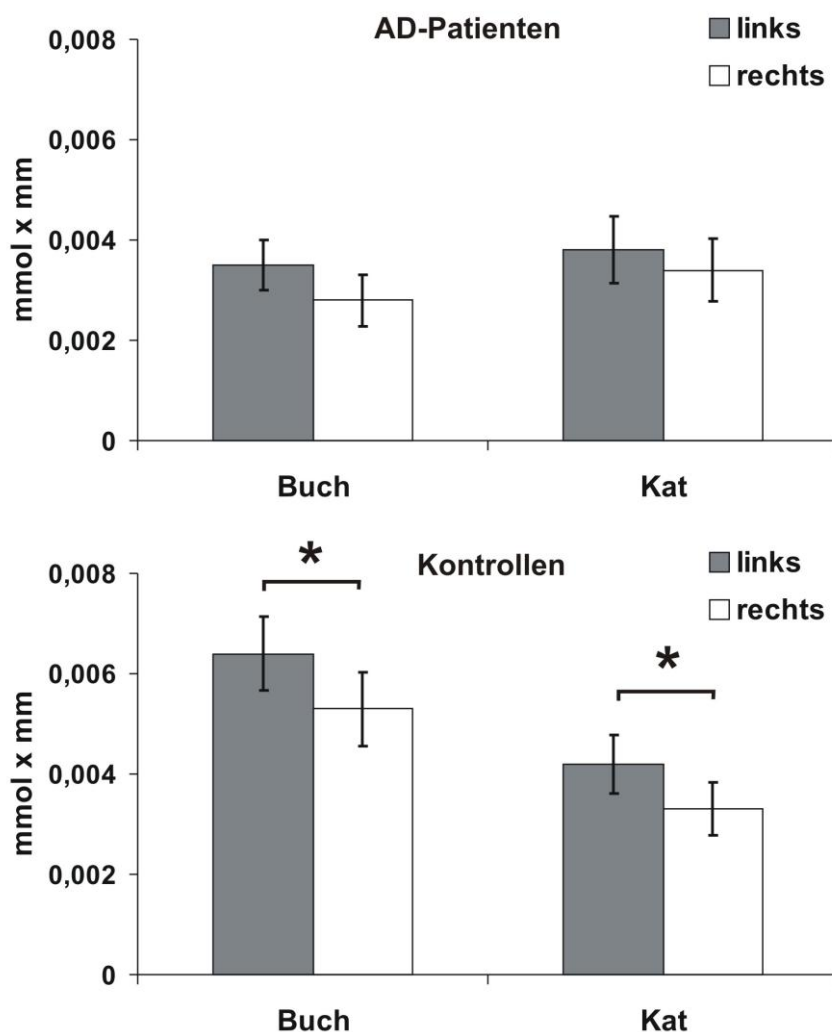


Abbildung 26: Lateralisierung Wortflüssigkeit T1 [O_2Hb]. Mittlere Veränderung von [O_2Hb] während der Buchstabenversion und der Kategorienversion der Wortflüssigkeitsaufgabe über dem linken und dem rechten DLPFC für AD-Patienten und Kontrollen. Aufgetragen sind die Differenzwerte zwischen den Experimentalbedingungen (Buch = Buchstaben, Kat = Kategorien) und der Kontrollbedingung. Fehlerbalken bezeichnen den Standardfehler des Mittelwerts. Sterne zeigen einen signifikanten Unterschied an (t -Test für abhängige Stichproben); $p < .05$.

3.4.2 Lateralisierung T2

Auch zum zweiten Messzeitpunkt zeigten gesunde Kontrollpersonen eine deutliche Lateralisierung des funktionellen aufgabenbezogenen Anstiegs von $[O_2Hb]$ während den beiden Versionen der Wortflüssigkeitsaufgabe (Buchstaben: $t_{48} = 2.35$, $p < .05$; Kategorien: $t_{48} = 2.55$, $p < .05$). Außerdem korrelierte der Symmetrieindex für die Kategorienversion mit den Werten im MMST (Pearson $r_{(49)} = -.34$, $p < .05$). Kontrollen mit einer schlechteren Lateralisierung während der Kategorienversion der Wortflüssigkeitsaufgabe, hatten also tendenziell höhere MMST-Werte. Bei Patienten mit Alzheimer-Erkrankung konnte für die Buchstabenversion keine ($t_{12} = -0.18$, $p = .86$) und für die Kategorienversion eine umgekehrte Lateralisierung beobachtet werden ($t_{13} = -5.45$, $p < .001$). Hier ließ sich eine deutlich stärkere Aktivierung des rechten im Vergleich zum linken DLPFC feststellen.

Vergleich T1-T2 Über das Jahr hinweg veränderten sich Alzheimer-Patienten deutlich in der Lateralisierung während der Kategorienversion der Wortflüssigkeitsaufgabe. Der Symmetrieindex nahm zwischen den Messzeitpunkten deutlich ab ($t_{13} = 3.61$, $p < .01$). Gesunde Kontrollen zeigten über den Untersuchungszeitraum hinweg keine Veränderung in der Lateralisation während den beiden Versionen der Wortflüssigkeitsaufgabe.

3.4.3 Regression Lateralisierung

Um zu untersuchen, ob das Ausmaß der Lateralisierung der aufgabenbezogenen Aktivierung einen Vorhersagewert für die Veränderung neuropsychologischer Testwerte besitzt, wurden lineare Regressionsanalysen durchgeführt. Wie schon in Absatz 3.3 wurden zwei Kriterien pro Diagnosegruppe betrachtet: Veränderung im MMST (MMST (T1) – MMST (T2)) und Veränderung im DemTect (DemTect (T1) – DemTect (T2)). Als Prädiktoren dienten die Symmetrieindices für die Buchstaben- und für die Kategorienversion des Wortflüssigkeitstests. Für jeden Prädiktor wurde eine gesonderte lineare Regression durchgeführt.

Für die Veränderungen im MMST zeigte sich bei Patienten mit Alzheimer-Erkrankung ein signifikanter Effekt für die Lateralisierung während der Kategorienversion der Wortflüssigkeitsaufgabe (s. Tabelle 9). Mit ihr konnten 43% der

beobachteten Varianz in den Veränderungen der MMST-Werte über die Zeit hinweg erklärt werden. Der negative t-Wert lässt den Schluss zu, dass eine schlechtere Lateralisierung (ausgedrückt durch einen niedrigen Symmetrieindex, links - rechts) zum ersten Messzeitpunkt mit einer stärkeren Abnahme der MMST-Werte (T1-T2) einhergeht.

Bei gesunden Kontrollen konnte die Lateralisierung in der Buchstabenversion signifikant zur Varianzaufklärung der Veränderungen im MMST beitragen (s. Tabelle 10). Der Anteil betrug hier 16%. Der Zusammenhang ging auch hier in die gleiche Richtung: Je weniger ausgeprägt die Lateralisierung zum ersten Messzeitpunkt, also je kleiner der Symmetrieindex (links – rechts) desto größer fiel die Verschlechterung im MMST (T1-T2) aus.

In Bezug auf den DemTect konnten für Alzheimerpatienten keine signifikanten Effekte in der linearen Regression beobachtet werden. Keiner der beiden Symmetrieindices konnte also die Veränderung in den DemTect-Werten vorhersagen (s. Tabelle 11).

Anders verhielt es sich bei den gesunden Kontrollen: Die Lateralisierung während der Buchstabenversion konnte einen signifikanten Anteil der beobachteten Varianz aufklären (9%). Wie für den MMST sagte auch hier ein niedriger Symmetrieindex, also eine weniger ausgeprägte Lateralisierung, eine Verschlechterung der DemTect-Werte (T1-T2) vorher (s. Tabelle 12).

Tabelle 9: Lineare Regressionen (Symmetrieindices) AD-Patienten (N = 10) für die Veränderung im MMST

	Regressions- Koeffizient	SE	Beta	T	p	R²
Lat_buch	-641.77	344.24	-.55	-1.86	.10	.22
Lat_kat	-868.38	354.53	-.66	-2.45	.04	.43

Tabelle 10: Lineare Regressionen (Symmetrieindices) Kontrollen (N = 44) für die Veränderung im MMST

	Regressions- Koeffizient	SE	Beta	T	p	R²
Lat_buch	-133.39	47.69	-.40	-2.80	.008	.16
Lat_kat	-100.28	52.56	-.28	-1.91	.06	.08

Tabelle 11: Lineare Regressionen (Symmetrieindices) AD-Patienten (N = 10) für die Veränderung im DemTect

	Regressions- Koeffizient	SE	Beta	T	p	R²
Lat_buch	268.13	210.90	.41	1.27	.24	.17
Lat_kat	-362.04	229.77	-.49	-1.58	.15	.24

Tabelle 12: Lineare Regressionen (Symmetrieindices) Kontrollen (N = 44) für die Veränderung im DemTect

	Regressions- Koeffizient	SE	Beta	T	p	R²
Lat_buch	-190.96	91.89	-.31	-2.08	.04	.09
Lat_kat	-118.81	100.12	-.18	-1.19	.24	.03

Für einen abschließenden Vergleich wurde für die Kontrollen ein Mediansplit anhand des Symmetrieindex für die Buchstabenversion durchgeführt und die neuropsychologischen Testwerte zu den beiden Messzeitpunkten in den beiden so entstandenen Gruppen verglichen. Versuchspersonen, die eine ausgeprägte Lateralisation der aufgabenbezogenen Aktivierung im DLPFC aufwiesen, veränderten sich über das Jahr hinweg nicht im MMST ($t_{21} = -1.56$, $p = .14$) oder im DemTect ($t_{21} = -1.52$, $p = .14$). Versuchspersonen hingegen, die eine geringe oder

gar keine Lateralisation zeigten, verschlechterten sich im gleichen Zeitraum signifikant in ihrer neuropsychologischen Testleistung (s. Abbildung 27). Dies galt sowohl für den MMST ($t_{21} = 2.73$, $p < .05$) als auch für den DemTect ($t_{21} = 2.10$, $p < .05$). Allerdings lagen auch die Werte dieser Gruppe immer noch im Normbereich (MMST > 26, DemTect > 12).

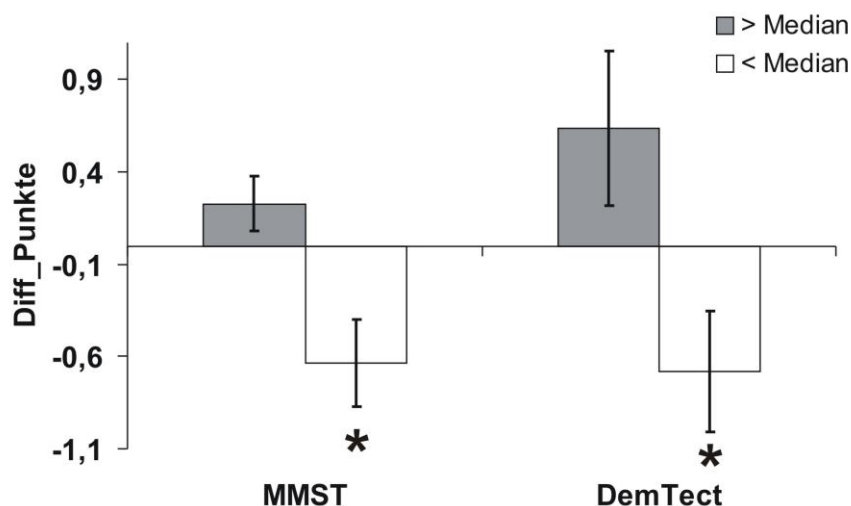


Abbildung 27: Lateralisation und Veränderung in MMST und DemTect. Mittlere Differenz (T_2-T_1) der neuropsychologischen Testwerte für gesunde Kontrollen ($N = 44$). Gruppeneinteilung gemäß des Medians der Lateralisation in der Buchstabenversion der Wortflüssigkeitsaufgabe. Fehlerbalken bezeichnen den Standardfehler des Mittelwerts. Sterne geben das Signifikanzniveau des t -Tests für abhängige Stichproben an: $* = p < .05$.

4. Diskussion

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um die erste prospektive Studie an Alzheimer-Patienten und gesunden älteren Kontrollen mit funktioneller Nahinfrarotspektroskopie. In einer Vorstudie wurde zunächst ein bereits etabliertes visuell-räumliches Paradigma, die Line Orientation Aufgabe, für die untersuchte Diagnosegruppe implementiert. Insgesamt wurden in der Hauptstudie 73 Patienten und 71 gleichaltrige Personen ohne kognitive Beeinträchtigung mit drei Paradigmen in den Bereichen visuell-räumliche Zuordnungsfähigkeit, exekutive Funktionen und zentralnervöse Filtermechanismen untersucht. Operationalisiert wurden diese durch eine Line Orientation Aufgabe (visuell-räumlich), zwei verschiedene Wortflüssigkeitsaufgaben (exekutive Funktionen) und das P50-Doppelklick-Paradigma (sensorisches Gating, zentralnervöse Filtermechanismen). Zur Wiederholungsmessung nach einem Jahr konnten 14 Patienten und 51 Kontrollen erneut rekrutiert werden.

Zum ersten Messzeitpunkt sollten Befunde zu bereits beschriebenen funktionellen Unterschieden zwischen Patienten mit Alzheimer-Erkrankung und Kontrollpersonen gezeigt, repliziert und erweitert werden. Die funktionelle Messung zu beiden Zeitpunkten sollte einen Vergleich der zentralnervösen Veränderungen bei älteren Personen mit und ohne kognitive Beeinträchtigung ermöglichen. Gleichzeitig erlaubte die Messung mehrerer Funktionsbereiche in einer Stichprobe Spekulationen über den Zusammenhang krankheitsbedingter neurophysiologischer Defizite in unterschiedlichen Kortexregionen. Schließlich wurde in einem regressionsanalytischen Ansatz der Vorhersagewert der funktionellen Daten auf die Veränderung in zwei typischen Demenztests (MMST und DemTect) überprüft.

Die Ergebnisse im Rahmen dieser Analysen sollen im Folgenden in Bezug auf die jeweiligen Hypothesen kurz zusammengefasst, bewertet und in Hinblick auf theoretische Überlegungen und bestehende Befunde aus der Literatur diskutiert werden.

4.1 Visuell-räumliche Funktionen

4.1.1 Vorstudie

In der Vorstudie wurden 13 Patienten mit Alzheimer-Erkrankung und 13 gesunde gleichaltrige Kontrollen während einer visuell-räumlichen Zuordnungsaufgabe mit fNIRS untersucht. Während des Zuordnens paralleler Linien zeigte sich bei gesunden Kontrollen in parietalen Regionen um Pz über das ganze Probeset hinweg eine deutliche Aktivierung im Vergleich zur Ruhebedingung. Dieser Anstieg des oxygenierten Hämoglobins fiel in einer Kontrollaufgabe, in der Farben benannt werden mussten, wesentlich geringer aus. Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit den Befunden von Herrmann et al (2005), die 24 gesunde Versuchspersonen mit der gleichen Versuchsanordnung untersuchten und ebenfalls eine deutliche parietale Aktivierung während der Experimental- jedoch nicht während der Kontrollaufgabe beobachten konnten. Dies lässt sich auf eine Dissoziation von räumlicher Zuordnung und Farbbenennung und ihre getrennte Verarbeitung im dorsalen und ventralen Strom der visuellen Informationsverarbeitung zurückführen (Ungerleider & Mishkin, 1982). Die Line Orientation Aufgabe führte also auch bei einer Gruppe älterer Versuchspersonen zu einer Aktivierung des dorsalen Stroms der visuellen Informationsverarbeitung.

Bei Patienten mit Alzheimer-Erkrankung fiel die beschriebene funktionelle Aktivierung im Vergleich zu den Kontrollen wesentlich geringer aus. Nicht nur das, sie war für die Kontrollaufgabe sogar stärker als für die Line Orientation Bedingung. Auch diese Beobachtungen sind mit bereits beschriebenen Befunden vereinbar. So konnten auch Prvulovic et al. (2002) und Vannini et al. (2008) niedrigere parietale Aktivierungen bei Alzheimer-Patienten während einer Winkelerkennungsaufgabe mit fMRT zeigen. Die parietale Aktivierung der beiden Gruppen stimmt außerdem mit der Beobachtung überein, dass die Line Orientation Aufgabe vor allem Regionen im Parietallappen anspricht (Tranel et al., 2009).

Interessanterweise schlug sich dieser Aktivierungsunterschied nicht in den Verhaltensdaten nieder. Patienten ordneten während der Line Orientation Bedingung nicht deutlich weniger Linien zu als gesunde Kontrollpersonen und machten auch nicht mehr Fehler, obwohl Aufgaben im visuell-räumlichen Bereich gewöhnlich bereits früh im Erkrankungsverlauf beeinträchtigt sind (Hof et al., 1997). Ähnliche Unterschiede zwischen Verhaltensdaten und funktionellen Da-

ten konnten auch Prvulovic et al. (2002) beobachten. Obwohl sie deutlich schwächere Aktivierungen im superioren Parietalkortex von Alzheimer-Patienten während einer Winkelerkennungsaufgabe feststellen konnten, schnitten die Patienten in der Aufgabe selbst nicht schlechter ab als gesunde Kontrollen. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass es zu kortikalen Veränderungen kommt noch bevor sich ein Unterschied in der Leistung deutlich bemerkbar macht.

Für die vorliegende Vorstudie lassen sich zwei mögliche Erklärungen für die fehlenden Unterschiede in der Leistung ins Feld führen. Zwar wiesen die Patienten der Vorstudie Werte im MMST und/oder im DemTect auf, die auf eine kognitive Beeinträchtigung schließen lassen, doch deuteten sie noch nicht auf schwere Defizite hin. Zum anderen wurde der Line Orientation Test nicht konzipiert um speziell Patienten mit Alzheimer-Erkrankung zu identifizieren, sondern ist im Allgemeinen auf visuelle Störungen ausgelegt (Benton et al., 1978). Möglicherweise war auch die Stichprobengröße (13 gegen 13) oder die relativ kurze Dauer der Aktivierungsblöcke (30 Sekunden) nicht ausreichend um Unterschiede in der Verhaltensleistung bestimmen zu können.

Die Line Orientation Aufgabe wurde dennoch für die Hauptstudie beibehalten, da die Hauptziele – Eignung für die bestimmte Diagnosegruppe und deutliche Aktivierungsunterschiede mit fNIRS – als erfüllt betrachtet werden konnten.

4.1.2 Hauptstudie

Hypothese 1.1: Patienten mit Alzheimer-Erkrankung zeigen zum ersten Messzeitpunkt in einer abgeänderten Version der Line Orientation Aufgabe von Benton sowohl eine geringere parietale Aktivierung als auch eine schlechtere Leistung im Vergleich zu gesunden Kontrollen

Während der ersten Messung konnten im rechten Parietalkortex gemäß Hypothese 1.1 Unterschiede in der funktionellen Aktivierung während der Line Orientation Aufgabe zwischen 56 Patienten mit Alzheimer und 67 gesunden Kontrollen beobachtet werden. Die Kontrollgruppe wies bilateral einen deutlich stärkeren Anstieg von [O₂Hb] während der Zuordnung von Linien im Vergleich zum Benennen von Farben auf. Patienten zeigten diesen Anstieg links nur als Trend, rechts überhaupt nicht.

Die funktionelle Aktivierung bei gesunden Kontrollen bestätigt die Bedeutung des parietalen Kortex bei der Unterscheidung und Zuordnung von Winkeln. Bei der gleichen Aufgabe konnten bereits Gur et al. (2000) und Herrmann et al. (2005) parietale Aktivierungen mit fMRT und mit fNIRS bei gesunden Kontrollpersonen zeigen. Auch die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführte Vorstudie kam bei einer Gruppe von 13 gesunden älteren Versuchspersonen zu diesem Ergebnis. Dies lässt den Schluss zu, dass die hier verwendete abgeänderten Version der Line Orientation Aufgabe von Benton bei älteren Personen zuverlässig zu einer Aktivierung des dorsalen Stroms der visuellen Informationsverarbeitung führt, die über dem parietalen Kortex mit fNIRS gemessen werden kann.

Der beobachtete Unterschied im rechten Parietalkortex zwischen Patienten mit Alzheimer-Erkrankung und gesunden älteren Kontrollen stimmt mit Befunden aus der funktionellen Bildgebungsforschung überein. Sowohl Prvulovic et al. (2002) als auch Vannini et al. (2008) konnten während einer Aufgabe, in der Winkel erkannt werden mussten, eine deutlich defizitäre Aktivierung bei Alzheimer-Patienten vor allem im superioren Parietalkortex beobachten. Sie zogen daraus den Schluss, dass der dorsale Strom der visuellen Informationsverarbeitung bereits in frühen Stadien der Alzheimer-Erkrankung gestört ist, während der ventrale Strom zum Erkennen von Objekten und Farben lange intakt bleibt. Dies gründet sich auch auf die Tatsache, dass Aufgaben, in denen es um Dinge wie Farbwahrnehmung geht, lange Zeit im Krankheitsverlauf unbeeinträchtigt bleiben (Hof et al., 1997).

Prvulovic et al. (2002) konnte außerdem zeigen, dass die Abnahme der neuronalen Antwort während des Erkennens von Winkeln nicht allein auf strukturelle Schädigungen des Parietallappens zurückzuführen ist. Vielmehr fanden sie zusätzlich eine gleichzeitige Rekrutierung von Strukturen, die dem ventralen Strom der visuellen Informationsverarbeitung zugerechnet werden (Ungerleider & Mishkin, 1982). Somit könnte auch die in der vorliegenden Studie gemessene Minderaktivierung des rechten Parietalkortex bei Alzheimer-Patienten Ausdruck einer kortikalen Reorganisation sein.

Da die gewählten ROIs jedoch nur über Bereichen des superioren Parietalkortex liegen, lassen die aktuellen Daten keinen Schluss darüber zu, ob es in anderen

Bereichen des visuellen Systems zu kompensatorischen Aktivierungen kam und ob sie sich mit fNIRS während der Line Orientation Aufgabe messen lassen.

Obwohl Patienten mit Alzheimer-Erkrankung bilateral einen geringeren aufgabenbezogenen Anstieg von $[O_2Hb]$ (Line Orientation Aufgabe – Kontrollaufgabe) aufwiesen als Kontrollen, war dieser Unterschied nur auf der rechten Seite von statistischer Bedeutung. Dass gerade der rechte Anteil des parietalen Kortex eine wichtige Rolle bei der Bearbeitung der Line Orientation Aufgabe spielt, konnten Tranel et al. (2009) in einer Studie an 181 Personen zeigen, die neben neuropsychologischen Tests auch mit MRT untersucht wurden. Dabei gingen schlechte Testleistungen bei der Zuordnung paralleler Linien vor allem mit fokalen Läsionen im rechten posterioren Parietallappen einher. Lee et al. (2008) wiesen einen ähnlichen Zusammenhang zwischen der Leistung im Uhrenzeitentest und dem Glukosestoffwechsel in Ruhe bei 71 Patienten mit Alzheimer-Erkrankung nach. Je geringer der Ruhestoffwechsel im rechten inferioren Parietalkortex ausfiel, desto mehr Fehler begingen die Patienten auch während des visuell-räumlichen Tests. Aufgaben, die räumliche Elemente enthalten, lassen sich durch Inhibition des rechten Parietalkortex sogar gezielt beeinflussen. Dies gelang Yamanaka, Yamagata, Tomioka, Kawasaki und Mimura (2010) in einer Studie an gesunden Kontrollpersonen. Zwischen zwei Durchgängen einer räumlichen Arbeitsgedächtnisaufgabe erhielten die Probanden eine inhibierende rTMS entweder über dem linken oder über dem rechten parietalen Kortex. Einer dritten Gruppe wurde außerdem eine Scheinstimulation zugeteilt. Nur nach einer gezielten Inhibition des rechten Parietalkortex zeigten Versuchspersonen eine deutlich schlechtere Leistung, ausgedrückt durch längere Reaktionszeiten, in der räumlichen Arbeitsgedächtnisaufgabe. In der Kontrollaufgabe, bestehend aus einer einfachen rechts-links-Entscheidung, zeigten sich durch keine Unterschiede die rTMS. Gerade der rechte Parietalkortex scheint für Aufgaben aus dem visuell-räumlichen Spektrum also eine besondere Bedeutung zu besitzen.

In Studien mit PET wurde für Patienten mit Alzheimer-Erkrankung ein verminderter Ruhestoffwechsel im parietalen Kortex beschrieben (Herholz et al., 1999; Li et al., 2008). Dieser Unterschied im Ruhezustand könnte eventuell zu einem geringeren Anstieg von $[O_2Hb]$ während der Aktivierungsphase führen. In der vorliegenden Arbeit wurden allerdings ausschließlich relative Veränderungen

des oxygenierten und deoxygenierten Hämoglobins berücksichtigt, unter anderem deshalb, weil das verwendete NIRS-Gerät (ETG-4000) keine quantitativen Aussagen über die Chromophoren erlaubt. Deswegen kann ein Einfluss des Ruhestoffwechsels auf die beobachteten Aktivierungsunterschiede nicht ausgeschlossen werden.

Gleichzeitig mit einer niedrigeren aufgabenbezogenen Aktivierung schnitten Patienten mit Alzheimer-Erkrankung zum ersten Messzeitpunkt erwartungsgemäß deutlich schlechter in der Line Orientation Aufgabe ab als gesunde Kontrollen. In den drei 30 s langen Blöcken ordneten Patienten wesentlich weniger Linien richtig zu. Dieser Verhaltensunterschied gründet sich vermutlich vor allem auf eine längere Bearbeitungszeit der einzelnen Trials, da die Patienten relativ gesehen nicht mehr Fehler machten als gleichaltrige gesunde Kontrollen. Gruppenunterschiede in den Verhaltensdaten der Line Orientation Aufgabe entsprachen den Erwartungen, da Alzheimer-Patienten bereits früh im Krankheitsverlauf Defizite in visuell-räumlichen Tests aufweisen (Hof et al., 1997), unter anderem auch speziell beim Erkennen von Winkeln (Mendez et al., 1990).

Der beschriebene Unterschied zeigte sich jedoch auch in der Kontrollaufgabe. Hier gelang es Kontrollpersonen in den drei Aufgabenblöcken wesentlich mehr Farben richtig zu benennen. Dies geht wahrscheinlich auf einen reinen Geschwindigkeitseffekt zurück, da die Stimuli nicht mit einem festen Zeitabstand präsentiert wurden, sondern erschienen, sobald eine Antwort auf den vorherigen Stimulus gegeben worden war. Möglicherweise waren die Patienten lediglich langsamer in ihrer generellen Reaktion. Allgemein zeigen Patienten mit Alzheimer auf einfache Reize hin verlängerte Reaktionszeiten im Vergleich zu gesunden Kontrollen (Sano, Rosen, Stern, Rosen & Mayeux, 1995). Da keine Messungen der allgemeinen Reaktionszeit in der vorliegenden Studie durchgeführt wurden, kann dies als Grund für den Unterschied nicht ausgeschlossen werden. Unabhängig davon könnten auch motivationale Aspekte eine Rolle spielen. Womöglich waren Patienten mit Alzheimer-Erkrankung weniger motiviert, die Farbbenennungsaufgabe so gut wie möglich auszuführen. Dies könnte unter anderem dadurch begründet sein, dass Apathie und Interesseverlust zu den häufigsten verhaltensrelevanten Symptomen bei MCI und Alzheimer gehören (Robert et al., 2008).

Die Verhaltensunterschiede in der Kontrollaufgabe leiten über zu generellen Kritikpunkten an der Operationalisierung der Line Orientation Aufgabe für die fNIRS-Untersuchung. Durch die mündlichen Antworten der Probanden konnten keine Reaktionszeiten aufgezeichnet werden. Sobald eine Antwort gegeben wurde, drückte die Versuchsleiterin die entsprechende Taste auf einer Tastatur vor ihr, woraufhin auf dem Bildschirm der Probanden der nächste Reiz erschien (s. 2.3.3). Dadurch bearbeiteten Personen, die schneller antworteten, mehr Trials als Personen, die länger für eine Antwort brauchten. Eine zeitlich genau festgelegte Präsentation der Stimuli und korrespondierende Tastendrücke als Reaktionen würden die Vergleichbarkeit zwischen den Gruppen erhöhen und mehr Informationen über die Verhaltensdaten liefern. Allerdings konnten bereits diese vereinfachte Form der Line Orientation Aufgabe nicht alle Patienten mit Alzheimer-Erkrankung durchführen. Eine zusätzliche Zuordnung der Antworten zu speziellen Tasten auch nur kurzzeitig zu erlernen, hätte sicher zu einer noch höheren Drop-out-Rate wegen Nichtverstehens der Instruktionen geführt. Zukünftige Studien sollten in dieser Hinsicht einerseits eine objektivere Messung der Verhaltensdaten, etwa durch Reaktionszeiten, anstreben, auf der anderen Seite jedoch auch darauf achten, dass das Paradigma auch von Personen mit kognitiver Beeinträchtigung durchgeführt werden kann.

Die Verhaltensleistung der Alzheimer-Patienten in der Line Orientation Aufgabe korrelierte hoch positiv mit den neuropsychologischen Testwerten. Höhere Werte im MMST und DemTect gingen dabei mit einer größeren Anzahl an richtig zugeordneten Linien einher. Dies lässt die Vermutung zu, dass visuell-räumliche Fähigkeiten parallel zur allgemeinen kognitiven Leistungsfähigkeit in gängigen Demenztests abfallen.

Zusammengefasst konnte die Hypothese 1.1 bestätigt werden, da Alzheimer-Patienten wie erwartet sowohl eine schlechtere Leistung als auch eine geringere aufgabenbezogene Aktivierung im parietalen Kortex im Vergleich zu gesunden Kontrollen zeigten.

Hypothese 1.2: Im Verlauf eines Jahres zeigen sich bei gesunden Kontrollen keine Veränderungen in der Line Orientation Aufgabe, weder in der Aktivierung noch in der Leistung.

Gemäß Hypothese 1.2 konnten bei 48 gesunden Kontrollen nach einem Jahr keine Unterschiede in der Gehirnaktivierung während der Line Orientation Aufgabe, gemessen mit fNIRS beobachtet werden. Auch zum zweiten Messzeitpunkt kam es bilateral über dem superioren Parietalkortex zu stärkeren Anstiegen in [O₂Hb] während der visuell-räumlichen Aufgabe im Vergleich zur Farbbenennung. Die aufgabenbezogene Aktivierung nach einem Jahr unterschied sich nicht bedeutsam von der aufgabenbezogenen Aktivierung zum ersten Messzeitpunkt. Zusätzlich wurde für den rechten Parietalkortex eine hochsignifikante Korrelation der NIRS-Aktivierung über die Zeit hinweg beobachtet (s. Anhang I). Möglicherweise hängt dies mit der besonderen Bedeutung des rechten Parietalkortex für das Erkennen von Winkeln zusammen. Desweiteren stimmt das Ergebnis mit Reliabilitätsuntersuchungen der funktionellen Nahinfrarotspektroskopie überein, die nach einem Jahr eine gute Reproduzierbarkeit der präfrontalen Aktivierung während kognitiven Aufgaben auf Gruppen- und ROI-Ebene bei jungen Versuchspersonen messen konnten (Kono et al., 2007; Schecklmann, Ehlis, Plichta & Fallgatter, 2008). Allerdings fehlen in dieser Hinsicht bisher Vergleichsdaten für visuell-räumliche Aufgaben, den Parietalkortex und ältere Versuchspersonen. Dass das Alter der Probanden hierbei mit ziemlicher Sicherheit eine Rolle spielt, zeigen verschiedene funktionelle Studien mit NIRS, die bei kognitiven Aufgaben schwächere Aktivierungen und/oder eine verringerte Lateralisation der Gehirnaktivierung bei älteren Personen feststellen konnten (Herrmann et al., 2006; Hock et al., 1995; Kwee & Nakada, 2003; Schroeter et al., 2003; Tsujii et al., 2010).

Eine fehlende Korrelation auf der linken Seite könnte auch ein Anhaltspunkt für zentralnervöse Veränderungen sein, die innerhalb eines Jahres aufgetreten sind. So nimmt auch bei gesunden Kontrollpersonen im Alter zwischen 61 und 90 Jahren das Gehirnvolumen in manchen kortikalen Regionen bis zu 1% im Jahr ab, ohne dass dies mit einer kognitiven Verschlechterung einhergeht (Fjell, Walhovd, et al., 2009).

Gesunde Kontrollpersonen ordneten nach einem Jahr genauso viele Linien richtig zu wie zum ersten Messzeitpunkt, veränderten sich also nicht in ihrer visuell-räumlichen Verhaltensleistung. Im Gegensatz dazu benannten sie zum zweiten Messzeitpunkt während der Kontrollbedingung deutlich weniger Farben. Diese Veränderung ist womöglich auf einen Gewöhnungseffekt an die Versuchssituation und dadurch weniger Aufregung zurückzuführen.

Obwohl alle gesunden Kontrollpersonen auch nach einem Jahr in den neuropsychologischen Tests noch im Normbereich lagen, korrelierte die Veränderung der Verhaltensleistung in der Line Orientation Bedingung mit der Veränderung in den neuropsychologischen Tests. Versuchspersonen, die sich über den Untersuchungszeitraum hinweg im MMST und im DemTect verschlechterten, konnten zum zweiten Messzeitpunkt auch weniger Linien richtig zuordnen als während der ersten Messung. Visuell-räumliche Tests gehören zu den Aufgaben, die in neuropsychologischen Verlaufsuntersuchungen bereits zwei oder mehr Jahre vor der Diagnose einer kognitiven Beeinträchtigung auffällig werden (Amieva et al., 2005; Backman et al., 2005). Womöglich gehört auch der Line Orientation Test nach Benton in diese Kategorie.

Hypothese 1.3: Alzheimer-Patienten weisen nach einem Jahr sowohl eine schlechtere Leistung im Line Orientation Test als auch eine verringerte parietale Aktivierung im Vergleich zum ersten Messzeitpunkt auf.

Von den durchgeführten Paradigmen fiel die Drop-out-Rate für den Line Orientation Test am höchsten aus. Konnten bereits zum ersten Messzeitpunkt nicht alle Patienten mit Alzheimer-Erkrankung die Aufgabe bearbeiten, gelang dies nur noch neun von vierzehn Patienten in der Wiederholungsmessung. Wegen der ungleichen Zellenbesetzung in den Varianzanalysen lassen sich die Ergebnisse nur begrenzt interpretieren.

Nach einem Jahr konnten keine signifikanten Veränderungen in der Gehirnaktivierung der Alzheimer-Patienten während der Line Orientation Aufgabe festgestellt werden. Für diesen fehlenden Befund lassen sich mehrere Gründe anführen. Der wichtigste ist zweifellos in der geringen Stichprobengröße und damit großen Streuung der Daten zu finden. Die hohe Drop-Out-Rate der Patienten stellt ein generelles Problem der vorliegenden Arbeit da, das an anderer Stelle

ausführlicher diskutiert wird (s. 4.6). Ein anderer Grund könnte eine Selbstselektion der teilnehmenden Patienten sein. Nur Alzheimer-Patienten, die zum zweiten Messzeitpunkt noch relativ gut in den kognitiven Tests abschnitten, waren auch in der Lage die Line Orientation Aufgabe ein zweites Mal zu bearbeiten. Dabei handelte es sich wahrscheinlich um Patienten mit einer relativ leichten und über den Untersuchungszeitraum hinweg daher stabilen Symptomatik.

Obwohl sich keine signifikante Abnahme der aufgabenbezogenen Aktivierung bei Patienten mit Alzheimer-Erkrankung für die Line Orientation Aufgabe feststellen ließ, zeigte sich für den rechten Parietalkortex eine Korrelation mit der Veränderung im MMST. Je stärker die Patienten in ihrer Leistung im MMST abfielen, desto schwächer wurde auch die aufgabenbezogene Veränderung von $[O_2Hb]$ im rechten Parietalkortex. Eine derartige Verschlechterung wurde ursprünglich erwartet, da ähnliche Beobachtungen bereits in funktionellen Verlaufsstudien gemacht wurden. Matsuda et al. (2002) beispielsweise konnten in drei Messungen mit MRT und PET im Verlauf von zwei Jahren eine deutliche Reduktion des Ruhemetabolismus im parietalen Kortex von MCI-Patienten feststellen. Gleichzeitig kam es in diesem Gebiet zu keiner nennenswerten Atrophie, was vor allem für einen Verlust der neuronalen Funktion spricht, die dem Absterben von Nervenzellen vorausgehen könnte. Personen, die eine entsprechende Abnahme des Ruhestoffwechsels zeigten, verschlechterten sich über den Untersuchungszeitraum hinweg auch in ihren kognitiven Leistungen.

Entgegen den Erwartungen konnten keine Veränderungen in der Verhaltensleistung der Patienten während der Line Orientation Aufgabe nach einem Jahr beobachtet werden. Allerdings blieben die zum ersten Messzeitpunkt beschriebenen Defizite beim Zuordnen paralleler Linien auch bei der erneuten Messung bestehen. Wieder wäre ein möglicher Grund in der Tatsache zu suchen, dass nur die Alzheimer-Patienten mit der am besten erhaltenen kognitiven Leistungsfähigkeit die Aufgabe zum zweiten Erhebungszeitpunkt bearbeiten konnten. So wiesen die Patienten, die ein Jahr später erneut an der Messung teilnahmen, zu Beginn der Studie einen durchschnittlichen MMST-Wert von 25.4 auf, der einen Punkt über dem Gesamtgruppenmittel von 24.4 lag. Ein weiterer Hinweis lässt sich in der Kontrollaufgabe finden. Die neun Patienten, die auch nach einem Jahr die Line Orientation Aufgabe bearbeiten konnten, benannten in der Kon-

trollbedingung nicht weniger Farben als gesunde Kontrollen, ein Unterschied, der sich zum ersten Messzeitpunkt bei einer größeren Anzahl Patienten deutlich zeigte.

Schlussendlich kann also die Hypothese 1.3 nicht als bestätigt angesehen werden, da weder in der Gehirnaktivierung gemessen mit fNIRS, noch in den Verhaltensdaten der Line Orientation Aufgabe für Patienten mit Alzheimer-Erkrankung Unterschiede zwischen den beiden Messzeitpunkten festgestellt werden konnten. Gründe hierfür sind wohl vor allem eine sehr kleine Wiederholungsstichprobe und eine Selbstselektion der Versuchsteilnehmer durch die Schwierigkeit der Aufgabe. Für eine genauere Untersuchung der Veränderung visuell-räumlicher Funktionen im Rahmen der Alzheimer-Erkrankung sollten zukünftige Studien ein leichter zu bearbeitendes aber dennoch aussagekräftiges Paradigma im Zusammenhang mit dem Erkennen von Winkeln entwickeln.

4.2 Exekutive Funktionen

Hypothese 2.1: Patienten mit Alzheimer-Erkrankung zeigen zum ersten Messzeitpunkt sowohl in der semantischen als auch in der phonologischen Version der Wortflüssigkeitsaufgabe eine schlechtere Leistung als gesunde Kontrollen. Gleichzeitig zeigen sie eine geringere aufgabenbezogene Aktivierung im dorsolateralen Präfrontalkortex.

Die vorliegende Arbeit untersuchte die Verhaltensleistung und Gehirnaktivierung von 72 Patienten mit Alzheimer-Erkrankung und 68 gesunden älteren Kontrollen während zwei Versionen der Wortflüssigkeitsaufgabe. Im Gegensatz zu den bisher in der Literatur beschriebenen NIRS-Studien an dieser Patientengruppe kam hierbei auch eine Kontrollaufgabe – das Aufsagen von Wochentagen – zum Einsatz.

Wie erwartet zeigten Patienten mit Alzheimer-Erkrankung im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine schlechtere Leistung in der Wortflüssigkeitsaufgabe während der fNIRS-Messung. In den drei 30 s langen Aufgabenblöcken nannten sie sowohl weniger Wörter mit einem bestimmten Anfangsbuchstaben als auch weniger Wörter aus einer bestimmten Kategorie im Vergleich zu gesunden gleichaltrigen Versuchspersonen. Dieser Befund stimmt mit der Literatur über den Wortflüssigkeitstest bei Alzheimer-Erkrankungen überein. So fanden Henry

et al. (2004) in einer Meta-Analyse über 153 Studien nur zwei Untersuchungen, in denen sich keine Unterschiede im Wortflüssigkeitstest zwischen Alzheimer-Patienten und gesunden Kontrollen feststellen ließen. Das Defizit wird dabei durchgehend als deutlicher für die semantische Version der Aufgabe beschrieben. Dies konnte in der vorliegenden Arbeit nicht festgestellt werden. Ein Grund dafür könnten die kurzen Versuchsblöcke sein. Jede Versuchsperson hatte genau dreißig Sekunden Zeit für einen Buchstaben oder eine Kategorie. In der klassischen Wortflüssigkeitsaufgabe beträgt das Zeitlimit eine Minute. Womöglich wird der beschriebene Unterschied zwischen den beiden Versionen jenseits des generellen Defizits erst über die in der fNIRS-Messung verwendete Zeitbegrenzung hinaus deutlich. Auch andere fNIRS-Studien, die den Wortflüssigkeitstest bei Alzheimer-Patienten untersuchten, berichten von schlechteren Leistungen der Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen, jedoch von keinen Verhaltensunterschieden zwischen den beiden Versionen (Fallgatter et al., 1997; Herrmann et al., 2008; Richter et al., 2007). Außerdem berichten Raoux et al. (2008), dass Alzheimer-Patienten in der semantischen Wortflüssigkeitsaufgabe sehr viele Wörter produzieren, wenn sie bei einem bestimmten Cluster, beispielsweise bei Haustieren, bleiben. Deutliche Differenzen zu der Performance gesunder Kontrollen bestehen vor allem im Wechsel zwischen verschiedenen Clustern. Innerhalb eines Zeitraums von dreißig Sekunden sind allerdings nicht so viele Wechsel zwischen einzelnen Clustern nötig um stetig Wörter aufzählen zu können.

Die Verhaltensleistung während der fNIRS-Untersuchung der Wortflüssigkeitsaufgabe korrelierte außerdem mit den erhobenen neuropsychologischen Testwerten. Je besser Alzheimer-Patienten im MMST und im DemTect abschnitten, desto mehr Wörter produzierten sie auch in den beiden experimentellen Bedingungen der Wortflüssigkeitsaufgabe. Dies bestätigt die Beobachtung, dass die Leistung im Wortflüssigkeitstest im Krankheitsverlauf abnimmt (Perry et al., 2000). Kontrollpersonen zeigten lediglich einen Zusammenhang zwischen ihrer Leistung in der Kategorienversion und dem Demtect. Dies überrascht nicht, da eine Unteraufgabe des DemTect aus einer semantischen Wortflüssigkeitsaufgabe besteht.

Die vorliegende Arbeit verwendete im Gegensatz zu den bereits beschriebenen Studien eine Kontrollaufgabe um die kortikale Aktivierung durch verbale Verarbeitung und Sprechen und ihre Auswirkung auf das NIRS-Signal während der Wortflüssigkeitsaufgabe zu kontrollieren. In beiden Versionen nannten sowohl Alzheimer-Patienten als auch gesunde Kontrollen deutlich mehr Wochentage als Wörter in der semantischen oder phonologischen Bedingung. Dieser Unterschied kam zustande obwohl die Probanden instruiert worden waren möglichst langsam und ruhig zu sprechen und auch Pausen zwischen den einzelnen Wörtern zu machen. In der Buchstabenversion der Wortflüssigkeitsaufgabe wiederholten Alzheimer-Patienten außerdem deutlich öfter die sieben Wochentage als gesunde Kontrollen. In der Kategorienversion wurde diese Tendenz zwar auch beobachtet, erreichte aber keine statistische Signifikanz. Dieses Ergebnis lässt sich möglicherweise auf das allgemeine Defizit in exekutiven Funktionen bei Patienten mit Alzheimer-Erkrankung zurückführen, insbesondere auf betroffene inhibitorische Prozesse (Henry et al., 2004). Die Wochentage wurden als Kontrollaufgabe gewählt, weil sie als so überlernt gelten, dass keine Anstrengung mehr erforderlich ist, sie aus dem Gedächtnis abzurufen. Viele Patienten wiederholten die Wochentage immer wieder sehr schnell, obwohl sie vor der Messung und auch zwischen den beiden Versionen instruiert wurden, in der Kontrollaufgabe langsam zu sprechen und ihnen auch ein Beispiel gegeben wurde. Schlechtere inhibitorische Prozesse, die mit einer Schädigung des Frontalkortex einhergehen, verhinderten womöglich die korrekte Ausführung dieser Aufgabe sobald das semantische Cluster „Wochentage“ einmal aktiviert worden war.

Gemäß der Hypothese 2.1 konnten während der Buchstabenversion der Wortflüssigkeitsaufgabe bilateral Aktivierungsunterschiede gemessen mit fNIRS im DLPFC zwischen Patienten mit Alzheimer-Erkrankung und gesunden Kontrollen beobachtet werden. Obwohl beide Gruppen einen deutlich stärkeren Anstieg von $[O_2Hb]$ während der Buchstabenbedingung im Vergleich zur Kontrollaufgabe zeigten, fiel dieser Anstieg für die Kontrollen wesentlich stärker aus. Diese Ergebnisse stehen in Übereinstimmung mit bereits bestehenden Bildgebungsbefunden zur Wortflüssigkeitsaufgabe im Allgemeinen und zur untersuchten Diagnosegruppe im Speziellen. Vor allem der linke DLPFC ist bei jungen Kontrollpersonen ein kritischer Teil des Netzwerks, das an der Bearbeitung der Wort-

flüssigkeitsaufgabe beteiligt ist (Cabeza & Nyberg, 2000). Auch in zahlreichen Studien mit fNIRS wurde eine aufgabenbezogene Aktivierung in frontalen Kortexregionen sowohl während der semantischen als auch während der phonologischen Version der Aufgabe beschrieben (s. 1.3.2). Auch eine geringere Aktivierung im präfrontalen Kortex bei Alzheimer-Patienten während der Bearbeitung der Wortflüssigkeitsaufgabe wurde schon in mehreren Untersuchungen mit fNIRS berichtet (Arai et al., 2006; Fallgatter et al., 1997; Herrmann et al., 2008; Richter et al., 2007). Allerdings verglich keine der genannten Studien mit Alzheimer-Patienten die Aktivierung mit einer geeigneten Kontrollaufgabe.

Unklar bleibt auch, wie die gemessene Minderaktivierung zu deuten ist. Die gängige Interpretation spricht von einem kortikalen Funktionsdefizit im Rahmen der Erkrankung, das im weiteren Verlauf auch mit einer Atrophie einhergeht (Matsuda et al., 2002). Dafür spricht auch die beobachtete positive Korrelation der aufgabenbezogenen Aktivierung bei den Patienten mit dem MMST. Je mehr Punkte die Patienten im MMST erreichten, desto stärker war auch ihre aufgabenbezogene Aktivierung bilateral im DLPFC während der Buchstabenversion. Für die Kontrollen konnte kein derartiger Zusammenhang beobachtet werden. Auf der anderen Seite kann der Oxygenierungsunterschied zwischen Patienten und Kontrollen auch durch den Unterschied in der Verhaltensleistung mitbeeinflusst worden sein. Sind also weniger genannte Wörter gleichzusetzen mit weniger Gehirnaktivierung? Je mehr Wörter mit einem bestimmten Buchstaben die Patienten nennen konnten, desto stärker fiel auch die Aktivierung im linken DLPFC im Vergleich zur Kontrollaufgabe aus, ein Effekt, der sich bei Kontrollen nicht feststellen ließ. Dies deutet darauf hin, dass der Aktivierungsunterschied wohl nicht hauptsächlich durch eine schlechtere Leistung der Patienten zustande gekommen ist, da dieser Zusammenhang sich sonst auch bei gesunden Kontrollen zeigen müsste. Vielmehr stärkt es noch einmal die Annahme, dass gerade der linke DLPFC eine wichtige Rolle bei der Bearbeitung der Wortflüssigkeitsaufgabe spielt (Cabeza & Nyberg, 2000) und bei Patienten spezifische Defizite aufweist.

Bei den vorliegenden funktionellen Ergebnissen für die Kategorienversion stellt sich die Sachlage anders dar: Obwohl Alzheimer-Patienten eine deutlich schlechtere Verhaltensleistung an den Tag legten, unterschieden sie sich in ihrer

DLPFC-Aktivierung nicht von gleichaltrigen gesunden Kontrollen. Beide Gruppen zeigten während des Nennens von Wörtern aus einer bestimmten Kategorie einen deutlich stärkeren Anstieg von $[O_2Hb]$ als während des Aufzählens von Wochentagen. Erwartet wurde gemäß früherer Studien eine defizitäre Aktivierung der Patienten. Fallgatter et al. (1997), Herrmann et al. (2008) und Richter et al. (2007) berichten übereinstimmend von einer verminderten Oxygenierung in präfrontalen Bereichen bei Patienten mit Alzheimer-Erkrankung in Verbindung mit der semantischen Wortflüssigkeitsaufgabe. Allerdings fehlte in diesen Untersuchungen der Vergleich mit einer Kontrollaufgabe.

Bei diesem deutlichen Anstieg von $[O_2Hb]$ könnte es sich um eine kompensatorische Aktivierung handeln. Vor allem das semantische Gedächtnis ist bereits früh im Krankheitsverlauf betroffen und im Gegensatz zur phonologischen Version in der semantischen Wortflüssigkeitsaufgabe von großer Bedeutung (Perry et al., 2000). In anderen Gehirnregionen und bei anderen Paradigmen wurden bereits kompensatorische Aktivierungen bei Patienten mit Alzheimer-Erkrankung beobachtet. So zeigte sich in den beiden Studien von Prvulovic et al. (2002) und Vannini et al. (2008) bei einer visuell-räumlichen Aufgabe nicht nur die funktionale Beteiligung des superioren Parietalkortex, sondern eine zusätzliche Aktivität in temporo-occipitalen Bereichen, die bei gesunden Kontrollen nicht zu erkennen war. Grady (2003) konnten in einem fMRT-Experiment während einer episodischen und einer semantischen Gedächtnisaufgabe kompensatorische Aktivierungen bei Patienten mit Alzheimer-Erkrankung bilateral u.a. im DLPFC nachweisen. Direkte Beobachtungen kompensatorischer Aktivierung in der vermuteten Zielregion beschrieben Meinzer et al. (2009), die ältere und jüngere Versuchspersonen während einer semantischen Wortflüssigkeitsaufgabe untersuchten. Bei älteren Versuchspersonen ging dabei eine bilateral gesteigerte Aktivierung in frontalen Bereichen mit einer schlechteren Verhaltensleistung einher, ein ähnliches Muster wie bei den im Rahmen der vorliegenden Arbeit untersuchten Alzheimer-Patienten, die zwar eine hohe Aktivierung zeigten, aber deutlich weniger Wörter einer bestimmten Kategorie nennen konnten als gesunde Kontrollen.

In beiden Bedingungen der Wortflüssigkeitsaufgabe konnte für gesunde Kontrollen eine deutliche Lateralisation der frontalen Gehirnaktivierung festgestellt

werden. Der linke DLPFC zeigte dabei durchwegs einen größeren Anstieg von [O₂Hb] als der rechte. Dieses Ergebnis steht in Übereinstimmung mit funktionellen Studien, die dem linken DLPFC eine besonders wichtige Rolle bei der Bearbeitung der Wortflüssigkeitsaufgabe zusprechen (Cabeza & Nyberg, 2000; Fallgatter et al., 1997). Die Interpretation des vorliegenden Ergebnisses in Hinblick auf das HAROLD-Modell von Cabeza (2002), der die Theorie einer reduzierten Lateralisierung in frontalen Bereichen bei älteren Versuchspersonen aufstellt, ist unklar. Mehrere Studien mit fNIRS und fMRT können diese Theorie mit ihren Ergebnissen im Zusammenhang mit dem semantischen und dem phonologischen Wortflüssigkeitstest unterstützen (Herrmann et al., 2006; Meinzer et al., 2009; Richter et al., 2007). Sie fanden keinen Unterschied in der Aktivierung des rechten und linken DLPFC bei älteren Versuchspersonen. Die genannten Studien testeten jedoch durchgehend kleinere Stichproben von 12 bis 42 Versuchspersonen. In der vorliegenden Untersuchung bearbeiteten 68 gesunde ältere Kontrollen die Wortflüssigkeitsaufgabe während der fNIRS-Messung. Womöglich ist die Lateralisation bei älteren Versuchspersonen nicht verschwunden, sondern nur soweit abgeschwächt, dass eine große Anzahl an Probanden nötig ist um sie auch statistisch beobachten zu können. Zu bedenken ist jedoch auch, dass keine jungen Probanden an der vorliegenden Studie teilnahmen, deren Lateralisierungsdaten zum Vergleich herangezogen hätten werden können. Auf der anderen Seite könnte die beobachtete Lateralisation auch ein Zeichen für die hohe kognitive Leistungsfähigkeit der eingeschlossenen Stichprobe sein. Meinzer et al. (2009) berichten von einem Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Lateralisation und der Verhaltensleistung bei älteren Versuchspersonen. Je schlechter die Lateralisierung, ausgedrückt durch eine bilaterale Aktivierung, desto weniger Wörter konnten die Versuchspersonen in der semantischen Bedingung nennen.

Im Gegensatz zu den gesunden Kontrollen wiesen Alzheimer-Patienten keinen Aktivierungsunterschied zwischen den beiden Hemisphären auf. Dies galt sowohl für die phonologische als auch für die semantische Bedingung. Dieser Asymmetrieverlust konnte bereits von Fallgatter et al. (1997) bei einer Messung mit fNIRS für die Buchstabenversion der Wortflüssigkeitsaufgabe in zwei Kanälen über dem linken und dem rechten Präfrontalkortex beschrieben werden. Der

Befund lässt die Vermutung einer kompensatorischen Aktivierung in der semantischen Wortflüssigkeitsaufgabe für Patienten wahrscheinlicher erscheinen.

Zusammenfassend kann die Hypothese 2.1 auf der Verhaltensebene als bestätigt angesehen werden. In beiden Versionen der Wortflüssigkeitsaufgabe schnitten Patienten mit Alzheimer-Erkrankung schlechter ab als gleichaltrige Kontrollen. Auch für die Gehirnaktivierung bilateral mit fNIRS über dem DLPFC gemessen zeigten sich in beiden Bedingungen Unterschiede zwischen den Gruppen: In der Stärke der Aktivierung und der Lateralisation für die phonologische Bedingung und ausschließlich in der Lateralisation für die semantische Bedingung.

Hypothese 2.2: Im Verlauf eines Jahres zeigen sich bei gesunden Kontrollen keine Veränderungen in den beiden Versionen der Wortflüssigkeitsaufgabe, weder in der präfrontalen Aktivierung noch in der Leistung.

Gemäß den Erwartungen veränderten sich die 49 gesunden Kontrollen, die für eine zweite Messung der Wortflüssigkeitsaufgabe nach einem Jahr erneut rekrutiert werden konnten, nicht in ihrer Verhaltensleistung. Sie nannten zum zweiten Messzeitpunkt genau so viele Wörter in der phonologischen und der semantischen Bedingungen wie zum ersten Messzeitpunkt. Über den Abstand von 12 Monaten trat also auch kein messbarer Lerneffekt auf, obwohl die gleichen Buchstaben und Kategorien abgefragt wurden. Es wäre jedoch möglich, dass Lerneffekt und minimale kognitive Verschlechterungen sich gegenseitig aufheben. In einer Längsschnittstudie über neun Jahre hinweg konnten Amieva et al. (2005) ebenfalls keinen deutlichen Leistungsabfall im Wortflüssigkeitstest bei gesunden Kontrollen im Verlauf eines Jahres feststellen, sehr wohl aber über den gesamten Studienzeitraum hinweg. Die Veränderung bei gesunden Kontrollen, die auch nach neun Jahren noch keine Demenz entwickelt hatten, geht also sehr langsam vor sich. Clark et al. (2009) stellten über einen 1-2 Jahres-Zeitraum hinweg fest, dass sich die Leistung bei gesunden Kontrollen zwar nur sehr wenig, jedoch unterschiedlich schnell für die verschiedenen Versionen der Wortflüssigkeitsaufgabe verschlechtert. Die semantische Version ist dabei stärker von Abnahmen betroffen als die Buchstabenversion. Dieser Unterschied konnte in den vorliegenden Daten nicht gefunden werden. Der Grund ist dabei wohl in den Versuchsbedingungen zu finden. So hatten die Versuchspersonen

der aktuellen Studie pro Buchstabe oder Kategorie nur 30 Sekunden Zeit, während die Zeitbegrenzung des klassischen neuropsychologischen Tests gewöhnlich eine Minute beträgt. Die kurzen Blöcke während der NIRS-Aufgabe sind womöglich zu kurz, als dass der von Clark et al. (2009) beschriebene Effekt zum Tragen kommen könnte.

Auch in der aufgabenbezogenen Gehirnaktivierung gesunder Versuchspersonen konnten im Vergleich zwischen erstem und zweitem Messzeitpunkt keine Veränderungen gefunden werden. Zusätzlich korrelierten die gemessenen Veränderungen von [O₂Hb] während der Buchstabenversion zum ersten und zweiten Messzeitpunkt positiv miteinander (s. Anhang I). Diese Beobachtung stimmt mit den Ergebnissen von Schecklmann et al. (2008) überein, die nach einem Jahr eine gute Reliabilität der NIRS-Aktivierung auf Gruppen- und ROI-Ebene bei der gleichen Aufgabe zeigen konnten. Offensichtlich lässt sich dieser Befund auch auf ältere gesunde Versuchspersonen übertragen. Allerdings konnte keine signifikante Korrelation der Gehirnaktivierung über die beiden Messzeitpunkte für die Kategorienversion gefunden werden. Dies spricht dafür, dass doch individuelle Veränderungen im Zusammenhang mit dem semantischen Gedächtnis auf kortikaler Ebene stattgefunden haben könnten.

Obwohl alle Kontrollpersonen auch nach einem Jahr noch im neuropsychologischen Normbereich lagen und sich im Mittel auch nicht in ihrer Wortflüssigkeitsleistung veränderten, gab es einen Zusammenhang zwischen der aufgabenbezogenen Aktivierung während der phonologischen Bedingung und dem MMST. Je stärker die Aktivierung bilateral über dem DLPFC nach 12 Monaten abnahm, desto schlechter schnitten die Versuchspersonen auch zum zweiten Messzeitpunkt im MMST ab. Matsuda et al. (2002) beobachteten in ihrer Studie nur bei den MCI-Patienten einen Abfall der kognitiven Leistungsfähigkeit, bei denen sich über zwei Jahre hinweg auch der Ruhemetabolismus im präfrontalen Kortex verringerte. Ein ähnlicher Mechanismus könnte für den oben beschriebenen Zusammenhang zwischen präfrontaler Aktivierung und MMST verantwortlich sein. Allerdings erfüllte keine der eingeschlossenen Kontrollpersonen die Kriterien einer MCI.

Die Lateralisierung der Aktivierung während der Wortflüssigkeitsaufgabe wies zwischen den beiden Messzeitpunkten ebenfalls keine Veränderung auf. Aller-

dings korrelierte in der zweiten Messung die beobachtete Lateralisation während der Kategorienbedingung negativ mit den Werten des MMST. Je schwächer dabei der Unterschied zwischen den beiden Hemisphären ausfiel, desto mehr Punkte erreichten die Probanden im MMST. Womöglich ist auch hier kompensatorische Aktivierung zu beobachten, die möglicherweise einem zukünftigen kognitiven Abfall vorausgeht (O'Brien et al., 2010).

Obwohl Hypothese 2.2 als bestätigt angenommen werden kann, gibt es doch mehrere Hinweise auf beginnende Veränderungen bei gesunden Kontrollpersonen. Zukünftige Studien sollten wiederholte NIRS-Messungen über mehrere Jahre hinweg beobachten um genauer zwischen normalen Alterungsprozessen und den ersten Anzeichen pathologischer Veränderungen unterscheiden zu können.

Hypothese 2.3: Alzheimer-Patienten weisen nach einem Jahr sowohl eine schlechtere Leistung, als auch eine verringerte präfrontale Aktivierung im Vergleich zum ersten Messzeitpunkt auf.

Nach einem Jahr nannten Alzheimer-Patienten während der NIRS-Messung sowohl weniger Wörter mit einem bestimmten Anfangsbuchstaben als auch weniger Wörter, die einer bestimmten Kategorie zugeordnet werden können. Dies entsprach den Erwartungen, da die Anzahl der genannten Wörter beim Wortflüssigkeitstest im Verlauf der Erkrankung generell abnimmt (Perry et al., 2000). Zwischen den beiden Versionen konnte jedoch kein Unterschied in der Verschlechterung festgestellt werden, wie von Clark et al. (2009) beschrieben. Allerdings korrelierte die Leistungsabnahme in der semantischen Bedingung mit der Veränderung in den MMST-Werten. Patienten, die während der zweiten NIRS-Messung weniger Wörter aus einer bestimmten Kategorie nennen konnten, schnitten im Vergleich zur ersten Testung auch schlechter im MMST ab. Die semantische Wortflüssigkeitsaufgabe reagiert offensichtlich sensitiv auf eine Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit. Dies zeigten auch Amieva et al. (2005), die einen zunehmend steileren Abfall im Wortflüssigkeitstest in den zwei Jahren, die einer Alzheimer-Diagnose vorausgehen, beschrieben.

In der aufgabenbezogenen Aktivierung im DLPFC gab es ebenfalls Unterschiede zwischen den beiden Messzeitpunkten. Sowohl für die semantische als auch für

die phonologische Version der Wortflüssigkeitsaufgabe fiel die Aktivierung im linken DLPFC bei Patienten mit Alzheimer-Erkrankung über das Jahr hinweg deutlich ab. Dies entsprach den Erwartungen, da der präfrontale Kortex eine Region ist, in der es über die Zeit hinweg sowohl zu einem verringerten Ruhestoffwechsel als auch zu einer strukturellen Atrophie bei Patienten mit MCI in Verbindung mit kognitiven Leistungseinbußen kommt (Drzezga et al., 2003; Matsuda et al., 2002). Außerdem scheint gerade der linke DLPFC eine kritische Rolle für exekutive Funktionen im Allgemeinen und für die Wortflüssigkeitsaufgabe im Besonderen zu spielen (Cabeza & Nyberg, 2000). In prospektiven Studien war die Funktionalität des linken Präfrontalkortex auch einer der zentralnervösen Prädiktoren für den Leistungsabfall in neuropsychologischen Tests (Caselli et al., 2008). Eine niedrige Aktivierung wird dabei meist als der beginnende Verlust neuronaler Funktionalität gedeutet (Caselli et al., 2008; Lind et al., 2006; Woodard et al., 2010). Im Fall der phonologischen Wortflüssigkeitsaufgabe der vorliegenden Studie würde dies für eine fortschreitende Abnahme der neuronalen Funktionalität sprechen, die sich bereits zum ersten Messzeitpunkt bemerkbar machte. Bei der semantischen Version lassen sich die Ergebnisse hingegen anders interpretieren. Hier konnte in der ersten Messung kein Unterschied in der Oxygenierung zwischen Patienten und Kontrollen festgestellt werden, obwohl die Verhaltensleistungen deutlich auseinander klafften. Deutet man dies als kompensatorische Aktivierung, so stehen die Befunde in Übereinstimmung mit einer prospektiven fMRT-Studie von O'Brien et al. (2010). Die Probanden ihrer Studie bearbeiteten im Abstand von zwei Jahren das gleiche Gedächtnisparadigma im Scanner. Je höher die aufgabenbezogene Aktivierung dabei zum ersten Messtermin im Hippocampus ausfiel, desto stärker nahm die Gehirnaktivierung in den folgenden beiden Jahren ab. Zusätzlich verschlechterte sich bei Versuchspersonen mit diesem Aktivierungsmuster auch die kognitive Leistungsfähigkeit. Die Autoren interpretieren dies als eine kompensatorische Aktivierung, die einem Funktionsverlust in den nächsten Jahren vorausgeht. Analog hierzu zeigten Patienten der vorliegenden Studie eine kompensatorische Aktivierung im DLPFC zum ersten Messzeitpunkt und einen sehr starken Abfall über zwölf Monate hinweg.

Auch in der Lateralisierung der funktionellen Aktivierung zeigten sich für Alzheimer-Patienten Veränderungen. Während für die Buchstabenversion weiterhin keine Lateralisation beobachtet werden konnte, nahm sie für die Kategorienversion weiter deutlich ab, drehte sich sogar um. Zum zweiten Messzeitpunkt zeigte sich für den rechten DLPFC ein stärkerer aufgabenbezogener Anstieg von [O₂Hb] als für den linken. Die Oxygenierung im rechten DLPFC korrelierte außerdem negativ mit der Leistung. Je stärker die Aktivierung im rechten DLPFC demnach ausfiel, desto weniger Wörter einer bestimmten Kategorie konnte ein Patient nennen. Stärkere Abweichungen vom nach links lateralisierten Aktivierungsmuster gehen also mit einer verringerten Funktionalität einher, die auch durch zusätzliche Rekrutierung anderer Areale nicht kompensiert werden kann. Eine ähnliche Beobachtung machten Meinzer et al. (2009) in einer fMRT Studie mit älteren Versuchspersonen, die den Wortflüssigkeitstest bearbeiteten. Sie stellten eine schlechtere Leistung mit zunehmender Beteiligung beider Hemisphären fest.

Zusammenfassend lassen sich bei Alzheimer-Patienten nach einem Jahr deutliche Verschlechterungen sowohl in der Leistung als auch in der Gehirnaktivierung gemessen mit fNIRS feststellen. Diese ließen sich bei Kontrollpersonen, die auch nach einem Jahr keine kognitiven Beeinträchtigungen zeigen, nicht beobachten. Aller Wahrscheinlichkeit nach handelt es sich dabei um krankheitsspezifische Prozesse, die ähnlich auch in anderen Studien mit anderen Methoden und Paradigmen beschrieben wurden. Die Wortflüssigkeitsaufgabe erwies sich auch in der vorliegenden Arbeit als sensitives Maß für kognitive Veränderungen, sowohl auf der behavioralen als auch auf der neurophysiologischen Ebene.

4.3 Sensorisches Gating

Hypothese 3.1: Gesunde Kontrollen zeigen in frontal-temporalen Kortextbereichen stärkere fNIRS-Aktivierungen auf einen Doppelklickreiz als auf einen einfachen Klickreiz als Ausdruck eines zentralnervösen Filtermechanismus.

In einer Studie mit fNIRS und ereigniskorrelierten Potentialen untersuchten Ehlis et al. (2009) diejenigen Kortextareale, die für das sensorische Gating, einen zentralnervösen Filtermechanismus, zuständig sind. Sie berichteten von einer

stärkeren Oxygenierung auf Doppelklickreize (Gating-Bedingung) im Vergleich zu einzelnen Klickreizen (Kontrollbedingung) über präfrontalen und temporalen Bereichen bei zehn jungen gesunden Versuchspersonen. Diese Areale stimmen mit den Ergebnissen anderer Studien überein, die neuronale Korrelate des sensorischen Gatings untersuchten (Adler et al., 1998; Edgar et al., 2003; Godey et al., 2000; Grunwald et al., 2003; Thoma et al., 2003). Zusätzlich beobachteten Ehlis et al. (2009) einen Zusammenhang zwischen der Gehirnaktivierung in linken präfrontalen und temporalen Kanälen einerseits und der Höhe des Gating-Quotienten andererseits: Je höher die Oxygenierung, desto niedriger der Gating-Quotient, also desto besser die P50-Suppression.

In der vorliegenden Arbeit wurden 61 gesunde ältere Kontrollen mit dem gleichen Versuchsaufbau untersucht. In den ereigniskorrelierten Potentialen konnte eine deutliche P50-Suppression beobachtet werden. Die P50-Amplitude nach dem zweiten Klick war gegenüber der P50-Amplitude nach dem ersten Klick statistisch signifikant reduziert. Allerdings konnten keine signifikanten Veränderungen der kortikalen Oxygenierung zwischen den beiden Bedingungen Doppel- und Einzelklick gefunden werden. Ebenso wenig korrelierte die beobachtete kortikale Aktivierung mit dem Gatingquotienten.

Einer der Hauptunterschiede zwischen der vorliegenden Arbeit und der Studie von Ehlis et al. (2009) ist das Alter der Versuchspersonen. Während die hier beschriebene Stichprobe ein durchschnittliches Alter von 67 Jahren aufwies, waren die Versuchspersonen der Referenzstudie 29 Jahre alt. Mehrere Studien konnten bereits Unterschiede in der Oxygenierung, gemessen mit fNIRS, zwischen jungen und älteren Versuchspersonen beobachten. So wird häufig von generell schwächeren aufgabenbezogenen Aktivierungen (Mehagnoul-Schipper et al., 2002; Schroeter et al., 2003) und einer verringerten Lateralisation berichtet (Herrmann et al., 2006; Hock et al., 1995; Kameyama et al., 2004; Kwee & Nakada, 2003; Tsujii et al., 2010). Zahlreiche PET-Studien finden außerdem eine Abnahme des regionalen Blutflusses auch in Ruhebedingungen mit zunehmendem Alter (Überblick in Person und Nyber, 2006). Womöglich ist die kortikale fNIRS-Antwort während des sensorischen Gatings bei älteren Versuchspersonen zu schwach oder undefiniert ausgeprägt.

Im Gegensatz zu den anderen untersuchten Paradigmen folgte das sensorische Gating in der vorliegenden Arbeit keinem Blockdesign, sondern wurde ereignisbezogen ausgewertet. Dabei spielt die individuelle BOLD-Antwort eine größere Rolle als bei der Modellierung des Signals über längere Zeiträume hinweg. D'Esposito et al. (2003) beschrieben im Hinblick auf fMRT-Messungen verschiedene Veränderungen der BOLD-Antwort mit dem Alter. So kann es zu verringerten Amplituden, einer geringeren räumlichen Ausbreitung oder größeren individuellen Unterschieden in der Peakzeit kommen. Gründe hierfür sind vermutlich in Prozessen zu suchen, die die neurovasculäre Kopplung beeinflussen können, beispielsweise in einem reduzierten zerebralen Blutfluss oder Veränderungen der vaskulären Reaktivität. Auch Medikamente gegen Bluthochdruck können sich auf die Oxygenierungsantwort gemessen mit fNIRS auswirken (Herrmann et al., 2008). Ein Teil der untersuchten Kontrollen der vorliegenden Studie nahm Präparate, die sich auf den Blutdruck oder auch die Herzrate auswirken. Somit können derartige Einflüsse nicht ausgeschlossen werden. All diese Störfaktoren wirken sich in einem Event-related-Design wesentlich stärker aus als in einem Blockdesign. Eine Replikation der Befunde von Ehlis et al. (2009) sollte möglicherweise mit einer größeren Anzahl junger gesunder Kontrollen stattfinden. Bei älteren Versuchspersonen konnten die kortikalen Anteile des sensorischen Gatings mit fNIRS nicht beschrieben werden.

Hypothese 3.2: Patienten mit Alzheimer-Erkrankung zeigen zum ersten Messzeitpunkt ein schlechteres sensorisches Gating, operationalisiert durch eine geringere P50-Suppression und fNIRS in frontal-temporalen Kortexregionen im Vergleich zu gesunden Kontrollen.

Entgegen der Hypothese 3.2 konnte kein schlechteres sensorisches Gating bei Patienten mit Alzheimer-Erkrankung im Vergleich zu gesunden älteren Kontrollen gefunden werden. Während des Doppelklickparadigmas war die P50-Antwort der Patienten auf den zweiten Reiz deutlich reduziert, was auf eine ausreichende Funktion zentralnervöser Filtermechanismen schließen lässt (Freedman et al., 1991). Diese Reduktion, ausgedrückt im Gating-Quotienten unterschied sich nicht zwischen Patienten und Kontrollen.

Dieses Ergebnis entsprach nicht den Erwartungen, da mehrere Studien bereits Defizite im sensorischen Gating bei Alzheimer-Patienten beobachten konnten (Ally et al., 2006; Cancelli et al., 2006; Jessen et al., 2001; Thomas et al., 2010). Weil die P50-Suppression maßgeblich auch von acetylcholinergen Neuronen gesteuert wird (Adler et al., 1998), gibt es für diese Befunde eine gute theoretische Grundlage, da dieses Neurotransmittersystem als eines der ersten von der Alzheimer-Erkrankung betroffen ist (Francis et al., 1999). Zusätzlich konnte außerdem ein Zusammenhang zwischen dem sensorischen Gating und neuropsychologischen Aufmerksamkeitstests bei Alzheimer-Patienten beschrieben werden (Thomas et al., 2010).

Bei genauerer Betrachtung allerdings gibt es Unterschiede zwischen den oben genannten Studien und der vorliegenden Arbeit, die durchaus zur Erklärung der Ergebnisse beitragen können: Ein wichtiger Punkt ist die kognitive Leistungsfähigkeit der eingeschlossenen Patienten, vergleichbar zwischen den Studien durch den MMST-Wert. In den oben beschriebenen Untersuchungen lag dieser für die Patienten zwischen 17,5 und 22 Punkten. Die 36 Patienten, die in der aktuellen Studie an der P50-Messung teilnahmen, wiesen einen MMST-Wert von 25,2 Punkten auf. Dies deutet darauf hin, dass die Erkrankung bei ihnen noch nicht so weit fortgeschritten war wie in den Vergleichsexperimenten. Womöglich wird das in der Literatur beschriebene Defizit im sensorischen Gating erst im weiteren Verlauf der Erkrankung auffällig. Einen weiteren Anhaltspunkt liefern die Werte des Gating-Quotienten. In den oben genannten Studien lagen seine Werte zwischen 0,70 und 0,89, was einem Amplitudenerhalt von 70 – 89% entspricht. Die vorliegende Arbeit fand für die Patienten einen Gating-Quotienten von 0,64, also einen besseren Wert. Die hier beschriebene Stichprobe weist also sowohl bessere neuropsychologische Testwerte als auch ein besseres sensorisches Gating auf. Dies deutet darauf hin, dass sich der Unterschied zwischen gesunden Kontrollen und Patienten mit Alzheimer-Erkrankung in Bezug auf zentralnervöse Filtermechanismen erst mit zunehmendem kognitiven Abbau im sensorischen Gating bemerkbar macht. Hierfür spricht auch das Ergebnis von Ally et al. (2006), die zusätzlich jüngere gesunde Kontrollen mit und ohne positive Familienanamnese für Alzheimer untersuchten. Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht in ihren Gating-Quotienten. Die Autoren schluss-

folgern daraus, dass eine verringerte P50-Suppression im Rahmen der Alzheimer-Erkrankung wohl keinen Biomarker wie bei Schizophrenien darstellt, sondern direkt mit den krankheitsbedingten Veränderungen im zentralen Nervensystem in Verbindung steht. Somit kann sie auch nicht Jahre im Voraus festgestellt werden. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit unterstützen diese Überlegungen.

Kritisch anmerken lässt sich auch die Medikation der Patienten. Da vor allem die $\alpha 7$ -Untereinheit der nikotinergen Acetylcholinrezeptoren einen großen Einfluss auf das sensorische Gating hat, liegt es auf der Hand, dass Medikamente, die den Abbau von Acetylcholin im synaptischen Spalt hemmen, die Messung verfälschen könnten. In der vorliegenden Stichprobe, die mit dem P50-Paradigma untersucht wurde, nahmen sechs Patienten derartige Medikamente. Ihr Gating-Quotient unterschied sich jedoch nicht von dem der übrigen Patienten (s. Anhang J.1). Das Ergebnis veränderte sich auch nicht, wenn die erwähnten sechs Patienten aus der Auswertung ausgeschlossen wurden (s. Anhang J.2). Die vorliegende Arbeit konnte also keinen direkten Einfluss von Acetylcholinesteraseinhibitoren auf das sensorische Gating beobachten.

Auch für Patienten mit Alzheimer-Erkrankung konnte keine signifikante Veränderung der Oxygenierung mit fNIRS im Vergleich zwischen Doppelklickreizen und Einzelklickreizen gefunden werden. Gründe hierfür können ebenfalls in der oft schwächeren aufgabenbezogenen Aktivierung bei Alzheimer-Patienten (Herrmann et al., 2008; Richter et al., 2007) und in Veränderungen der BOLD-Antwort sowohl mit dem Alter (D'Esposito et al., 2003) als auch mit der Erkrankung (Rombouts, Goekoop, Stam, Barkhof & Scheltens, 2005) liegen. Bei visueller Stimulation zeigen sich vor allem in der frühen BOLD-Antwort im fMRT bei Alzheimer-Patienten schwächere Effekte als bei gesunden Kontrollen (Rombouts et al., 2005). Im Bereich der fNIRS-Literatur lassen sich keine Vergleiche finden, da das hier beschriebene Experiment die erste Studie im Event-related Design mit Alzheimer-Patienten darstellt. Möglicherweise eignen sich Paradigmen im Blockdesign wegen der beschriebenen Überlegungen zur veränderten neurovasculären Kopplung besser, um kortikale Aktivierungen älterer Versuchspersonen im Allgemeinen und bei Patienten mit Alzheimer-Erkrankung im Speziellen zu untersuchen.

Hypothese 3.3: Im Verlauf eines Jahres lassen sich bei gesunden Kontrollen keine Veränderungen im sensorischen Gating feststellen, weder in der P50-Suppression noch in der fNIRS-Aktivierung

Wie erwartet konnten für die 45 älteren Kontrollen, die zweimal mit dem P50-Doppelklickparadigma gemessen werden konnten, keine Unterschiede des Gating-Quotienten zwischen den beiden Messzeitpunkten gefunden werden. Auch zum zweiten Messzeitpunkt zeigte sich eine deutliche Reduktion der P50-Amplitude auf den zweiten im Vergleich zum ersten Klickreiz. Dies stimmt mit der Annahme überein, dass das sensorische Gating bei gesunden Probanden ein relativ stabiles Traitmerkmal darstellt (Adler et al., 1982).

Die individuelle Veränderung im Gating-Quotienten korrelierte mit der Veränderung im MMST. Je schlechter das sensorische Gating nach einem Jahr, ausgedrückt durch eine Zunahme des Gating-Quotienten, im Vergleich zum ersten Messzeitpunkt, desto deutlicher sank auch die Testleistung im MMST über den Untersuchungszeitraum hinweg. Das lässt einen Zusammenhang zwischen kognitiver Leistungsfähigkeit und zentralnervösen Filtermechanismen vermuten, wie er auch von Thomas et al. (2010) für Aufmerksamkeitstests und exekutive Funktionen gezeigt wurde. Möglicherweise finden hier bereits subtile Veränderungen statt, die einem kognitiven Abbau eventuell vorausgehen.

In der vorliegenden Studie wurde als Maß für das sensorische Gating der Gating-Quotient gewählt um die Ergebnisse mit bereits bestehenden Untersuchungen der Alzheimer-Forschung vergleichen zu können. In der methodischen Literatur wird der Gating-Quotient hingegen durchwegs als ein äußerst unreliaables Maß beschrieben, was ihn für Verlaufsuntersuchungen eher ungeeignet erscheinen lässt (Jerger et al., 1992; Rentzsch et al., 2008; Smith et al., 1994). Aus diesem Grund wurde für die vorliegende Arbeit zusätzlich das Differenzmaß aus erster und zweiter P50-Amplitude berechnet, das laut Rentzsch et al. (2008) eine Retest-Reliabilität von 75% besitzt (s. Anhang H). Dadurch ändert sich nichts an den Ergebnissen zu T1. Zu T2 kann mit dem Differenzmaß jedoch kein Unterschied zwischen Patienten und Kontrollen festgestellt werden. Außerdem weist das Differenzmaß eine hohe Korrelation zwischen den beiden Messzeitpunkten auf, die sich für den Quotienten nicht finden lässt (s. Anhang H.3-b). Dies kann

als Hinweis für eine höhere Reliabilität gewertet werden. Verlaufsuntersuchungen sollten also auch bei älteren Versuchspersonen generell eher das Differenzmaß zur Beschreibung des sensorischen Gatings verwenden, obwohl es in der Literatur noch nicht häufig angewandt wird (Rentzsch et al., 2008).

Für die kortikale Oxygenierung während der sensorischen Gatingaufgabe konnten keine Veränderungen über die Zeit hinweg beobachtet werden. Auch zum zweiten Messzeitpunkt zeigten sich keine Aktivierungsunterschiede zwischen Doppelklick- und Einzelklickreizen. Vermutliche Gründe wurden bereits für Hypothese 3.1 diskutiert.

Hypothese 3.4: Alzheimer-Patienten weisen nach einem Jahr ein geringeres sensorisches Gating auf als zum ersten Messzeitpunkt, sowohl in der P50-Suppression als auch in der fNIRS-Aktivierung.

Statistisch gesehen veränderte sich der Gating-Quotient als Maß für die P50-Suppression bei den 12 Patienten, die nach einem Jahr erneut mit dem P50-Doppelklickparadigma gemessen werden konnten, nicht zwischen den beiden Erhebungszeitpunkten. Allerdings konnte nach 12 Monaten keine signifikante Reduktion der P50-Amplitude auf den zweiten Klickreiz mehr beobachtet werden. Ebenso unterschied sich der Gating-Quotient zum zweiten Messzeitpunkt deutlich zwischen den beiden Gruppen. Patienten wiesen dabei einen größeren Gating-Quotienten im Vergleich zu älteren Kontrollen auf, was auf ein schlechteres sensorisches Gating hindeutet. Mit einem Quotienten von 0.84 näherten sich die Patienten zum zweiten Messzeitpunkt den Werten aus den Studien an, die einen Unterschied im sensorischen Gating zwischen Patienten mit Alzheimer-Erkrankung und älteren Kontrollen berichten (Ally et al., 2006; Cancelli et al., 2006; Jessen et al., 2001; Thomas et al., 2010). Auch ihr MMST-Wert sank von 25 auf 23.3, näherte sich also ebenfalls der Stichprobe der oben genannten Untersuchungen an. Womöglich wurde zwischen den beiden Messzeitpunkten der Punkt erreicht, an dem das sensorische Gating bei Patienten mit Alzheimer-Erkrankung endgültig von dem gesunder Kontrollen abweicht. Allerdings müssen bei der kleinen Wiederholungstichprobe von 12 Patienten die statistischen Ergebnisse mit Vorsicht betrachtet werden.

Auch für Alzheimer-Patienten konnten für die kortikale Oxygenierung während der sensorischen Gatingaufgabe keine Veränderungen über die Zeit hinweg beobachtet werden. Zum zweiten Messzeitpunkt zeigten sich wie ein Jahr zuvor keine Aktivierungsunterschiede zwischen Doppelklick- und Einzelklickreizen. Vermutliche Gründe wurden bereits für Hypothese 3.2 diskutiert.

Trotz schwacher Befunde in der vorliegenden Arbeit bleibt das sensorische Gating ein interessanter Untersuchungsaspekt im Rahmen der Alzheimer-Erkrankung. Als Ausdruck eines zentralnervösen Filtermechanismus, der neuropsychologisch mit Maßen von Aufmerksamkeit und exekutiven Funktionen in Verbindung gebracht wird, liefert es Erkenntnisse über krankheitsbedingte Veränderungen in der basalen Informationsverarbeitung. Möglicherweise ist ein deutliches Defizit im sensorischen Gating erst mit zunehmender kognitiver Beeinträchtigung feststellbar. Wie und wann dieser Punkt mit dem Fortschreiten der Erkrankung erreicht wird, ist eine wichtige Fragestellung für zukünftige Verlaufsuntersuchungen.

4.4 Zusammenhänge zwischen den Paradigmen

Hypothese 4: Aufgrund der bereits fortgeschrittenen Neuropathologie lassen sich bei Patienten mit Alzheimer-Erkrankung Zusammenhänge zwischen den einzelnen Funktionsbereichen feststellen, die sich bei gesunden Kontrollen nicht zeigen.

Zum ersten Messzeitpunkt bearbeiteten 49 Alzheimer-Patienten und 68 Kontrollen sowohl die Line Orientation Aufgabe als auch beide Versionen der Wortflüssigkeitsaufgabe. Dies ermöglichte den Vergleich des visuell-räumlichen und des verbalen Funktionsbereichs innerhalb der beiden Gruppen, sowohl auf der Verhaltens- als auch auf der Gehirnaktivierungsebene. Auch konnten so Aktivierungsunterschiede zwischen dem präfrontalen und dem parietalen Kortex zueinander in Bezug gesetzt werden und das während Aufgaben, die speziell diese Region aktivierten. Da die verbale und die visuell-räumliche Informationsverarbeitung im Gehirn in getrennten Netzwerken ablaufen und verbale und räumliche Fähigkeiten generell als unabhängig voneinander angesehen werden, wurden keine Zusammenhänge für Leistung und aufgabenbezogene Aktivierung bei

gesunden Kontrollen erwartet (McCarthy & Warrington, 1988; Thurstone, 1948).

Gemäß der Hypothese 4 ließ sich für ältere gesunde Kontrollen kein Zusammenhang zwischen den beiden Funktionsbereichen feststellen. Weder die Verhaltensleistung noch die aufgabenbezogene Aktivierung während der Wortflüssigkeitsaufgabe und der Line Orientation Aufgabe zeigte einen statistischen Zusammenhang. Personen, die viele Wörter mit einem bestimmten Anfangsbuchstaben oder aus einer bestimmten Kategorie nannten, konnten also unabhängig davon gut oder schlecht beim Zuordnen von Linien abschneiden. Auch die Gehirnaktivierungen gemessen mit fNIRS über dem präfrontalen und dem parietalen Kortex verhielten sich unabhängig von einander.

Anders verhielt es sich bei den Patienten mit Alzheimer-Erkrankung. Hier wurden zwischen der Buchstabenversion der Wortflüssigkeitsaufgabe und der Line Orientation Aufgabe signifikante Korrelationen beobachtet, die durchwegs positiv ausfielen. Je mehr Wörter mit einem bestimmten Anfangsbuchstaben Patienten also nennen konnten, desto mehr Linien ordneten sie auch richtig zu. Dieses Ergebnis steht in Übereinstimmung mit der Tatsache, dass Patienten mit Alzheimer-Erkrankung schon in frühen Stadien ein globales Defizit in neuropsychologischen Testleistungen, inklusive verbaler und visuell-räumlicher Fähigkeiten, aufweisen (Backman et al., 2005).

Für die aufgabenbezogene Oxygenierung, gemessen mit fNIRS, konnten ebenfalls positive Zusammenhänge gefunden werden. Je stärker die Oxygenierung dabei während der phonologischen Wortflüssigkeitsaufgabe im linken DLPFC ausfiel, desto stärker war sie auch während der Line Orientation Aufgabe im rechten Parietalkortex. Interessanterweise sind dies auch die ROIs, in denen es bereits zum ersten Messzeitpunkt deutliche Aktivierungsunterschiede zwischen Patienten und Kontrollen gab. Ähnliche Beobachtungen bezüglich der Durchblutungsveränderung in unterschiedlichen Gehirnregionen bei Alzheimer-Patienten beschrieben Hock et al. (1997) während einer phonologischen Wortflüssigkeitsaufgabe. Mit zwei NIRS-Kanälen über dem linken präfrontalen und parietalen Kortex beobachteten sie einen positiven Zusammenhang im Gesamt-Hämoglobin zwischen den beiden Regionen für Alzheimer-Patienten, jedoch nicht für Kontrollen. Für Patienten, die parietal einen Abfall in der Durchblu-

tung zeigten, konnte dies auch frontal festgestellt werden. Gesunde Kontrollen wiesen keinen derartigen Zusammenhang auf. Die Autoren erklären ihre Beobachtung mit Kompensationsversuchen, geben jedoch zu bedenken, dass sich mit ihrer Methode regional-spezifische Effekte nicht von globalen Effekten trennen lassen. In Verlaufsuntersuchungen mit PET sind der frontale und der parietale Kortex jedenfalls Bereiche, in denen es bei Patienten mit MCI über die Zeit hinweg parallel zu einer deutlichen Abnahme der Aktivierung im Ruhezustand kommt (Matsuda et al., 2002). In der vorliegenden Arbeit wurden mehrere ROIs untersucht, in denen sich teilweise auch keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen oder Korrelationen zwischen den Aufgaben zeigten. Dass dies genau in den ROIs der Fall ist, die in anderen Studien als kritisch für die jeweiligen Aufgaben beschrieben wurden (Cabeza & Nyberg, 2000; Lee et al., 2008; Tranel et al., 2009; Yamanaka et al., 2010) und in denen sich außerdem Unterschiede zwischen Kontrollen und Patienten feststellen ließen, lässt regionalspezifische Defizite vermuten. Allerdings können auch in der vorliegenden Studie globale Defizite nicht ausgeschlossen werden, da z.B. die parietale Aktivierung während der Wortflüssigkeitsaufgabe nicht gemessen wurde. Ebenso wenig wurde die frontale Oxygenierung während der Line Orientation Aufgabe aufgezeichnet. Um Aussagen über globale und spezifische Defizite machen zu können empfiehlt sich die Verwendung von NIRS-Systemen, die den ganzen Kortex abdecken können. Dadurch lassen sich Zielregionen auch zwischen Paradigmen vergleichen, deren funktionelle ROI eigentlich in anderen Bereichen liegt.

4.5 Vorhersage der neuropsychologischen Veränderung

Hypothese 5: Die funktionellen Daten zum ersten Messzeitpunkt erlauben eine Vorhersage der Veränderung in zwei typischen Demenztests (MMST und DemTect).

In Anlehnung an Verlaufsstudien, die aus einer einmaligen Messung der Gehirnaktivierung kognitive Veränderungen zu einem späteren Testzeitpunkt vorherzusagen möchten, wurde in der vorliegenden Arbeit die Vorhersagekraft der funktionellen NIRS-Daten auf die Veränderung der neuropsychologischen Testleistung nach einem Jahr geprüft. Dabei wurde zum einen eine Regression mit allen

Bildgebungsdaten und zum anderen eine Regression speziell für die Lateralisierung der Wortflüssigkeitsaufgabe gerechnet.

Für Alzheimer-Patienten konnte aus allen ROIs der ersten Testmessung keine Vorhersage der Veränderung im MMST und im DemTect nach einem Jahr berechnet werden, da die Fallzahl nach Tabachnick und Fidel (1989) mit zehn zu gering war.

Für die gesunden Kontrollen konnten die Hirnaktivierungsdaten der ersten Messung einen signifikanten Varianzanteil der Veränderung im MMST aufklären. Den größten Beitrag lieferte dabei die Aktivierung während der phonologischen Wortflüssigkeitsaufgabe. Es zeigte sich, dass eine stärkere Aktivierung im rechten DLPFC hierbei mit einer stärkeren Abnahme der MMST-Werte über die Zeit einherging. Für den linken DLPFC verhielt es sich umgekehrt. Hier sagte eine schwächere Aktivierung eine Verschlechterung im MMST voraus. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass das Ausmaß der Lateralisierung der Gehirnaktivität während der Wortflüssigkeitsaufgabe einen wichtigen Faktor in Bezug auf die kognitive Leistungsfähigkeit und ihre Veränderung bei älteren Versuchspersonen darstellt. Diese Beobachtung machten Meinzer et al. (2009) mit fMRT während einer semantischen Wortflüssigkeitsaufgabe. Ältere Versuchspersonen mit stärkerer bilateraler Aktivierung schnitten dabei auch auf der Verhaltens-ebene schlechter ab.

Basierend auf diesem Ergebnis wurde der Vorhersagewert speziell für die Lateralisierung während der beiden Wortflüssigkeitsaufgaben auf die Veränderung der neuropsychologischen Testwerte geprüft. Hierfür wurde ein Symmetrieindex aus der Differenz der aufgabenbezogenen Aktivierung im linken und im rechten DLPFC berechnet. Die Lateralisierung während der Buchstabenversion konnte bei gesunden Kontrollen signifikant die Veränderung im MMST und im DemTect vorhersagen. Beide Male ging eine deutliche Lateralisierung nach links mit einem geringen oder nicht vorhandenen Abfall in den neuropsychologischen Testwerten einher. Bei älteren Versuchspersonen scheint also eine noch intakte ausgeprägte Lateralisierung, die der von jungen Versuchspersonen ähnelt, eine positive Prognose für die kognitive Leistungsfähigkeit zuzulassen. Keine prospektive funktionelle Bildgebungsstudie beschäftigte sich bisher mit der Lateralisierung der Gehirnaktivierung während kognitiver Aufgaben. Vielmehr wurde

entweder eine stärkere Aktivierung (Bookheimer et al., 2000; O'Brien et al., 2010) oder eine schwächere Aktivierung (Caselli et al., 2008; Lind et al., 2006; Woodard et al., 2010) mit Verschlechterungen über die Zeit hinweg in Verbindung gebracht. Bessere Prognosen bei stärkerer Aktivierung werden allgemein als eine Aufrechterhaltung der Funktionalität gedeutet. Schlechtere Prognosen bei stärkerer Aktivierung werden oft als kompensatorische Aktivierung interpretiert, die einem neuronalen Funktionsverlust zeitlich vorausgeht (O'Brien et al., 2010). In der vorliegenden Arbeit werden beide Befunde in unterschiedlichen Gehirnregionen unterstützt.

Zur Lateralisierung und deren Verlust mit zunehmendem Alter gibt es generell zwei Interpretationsmodelle: Zum einen könnte es sich um einen Kompensationsmechanismus handeln. Aus Sicht dieser Theorie bringt es Vorteile mit sich, zusätzliche Gehirnregionen zu aktivieren obwohl der Informationsfluss zwischen den Hemisphären relativ langsam vonstatten geht und Nachteile mit sich bringt (Cabeza, 2002). Besonders bei komplexen Aufgaben wurde bereits eine bessere Leistung mit zeitgleicher bilateraler Aktivierung beobachtet (Belger & Banich, 1998). Auf der anderen Seite gibt es auch Studien, in denen das Gegenteil der Fall war (Meinzer et al., 2009). Die andere Erklärung für eine aufgehobene Lateralisierung bei älteren Probanden ist die Dedifferenzierungshypothese, die postuliert, dass Aktivierungen mit zunehmendem Alter immer weniger spezifisch und somit breitgefächerter werden und somit die Integrität kortikaler Netzwerke also abnimmt (Park et al., 2004). Die vorliegende Arbeit steht zwischen den beiden Hypothesen. Zum einen kann die zusätzliche Aktivierung des rechten DLPFC während der Wortflüssigkeitsaufgabe durchaus als kompensatorische Aktivierung interpretiert werden. Auf der anderen Seite hatte diese zusätzliche Rekrutierung bilateraler präfrontaler Bereiche eine negative Prognose für die Veränderung in neuropsychologischen Testwerten zu Folge. Kompensatorische Prozesse wären demnach Ausdruck eines beginnenden Funktionsverlustes, der sich im Absinken des MMST- und DemTect-Wertes über den Verlauf eines Jahres bemerkbar macht. Es darf allerdings nicht vergessen werden, dass die Testwerte der Kontrollpersonen auch nach einem Jahr noch im Normbereich ihrer Altersgruppe lagen. Zukünftige Untersuchungen sollten die funktionelle Latera-

lisierung im Zusammenhang mit der neuropsychologischen Testleistung über einen längeren Zeitraum hinweg mit bildgebenden Verfahren beobachten.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Nahinfrarotspektroskopie neben fMRT und PET durchaus das Potential besitzt um in prospektiven Studien zu Verlaufsvorhersagen der kognitiven Leistungsfähigkeit zum Einsatz zu kommen. Besonders die Messung der funktionalen Lateralisation erscheint in diesem Zusammenhang vielversprechend.

4.6 Zusammenfassung, Kritikpunkte und Ausblick

Als erste prospektive Studie mit Nahinfrarotspektroskopie an Alzheimer-Patienten und gesunden älteren Kontrollen konnte die vorliegende Studie etliche funktionelle Befunde replizieren, konkretisieren und erweitern:

- Zum einen wurden Aktivierungsdefizite in präfrontalen und parietalen Kortextbereichen während einer Wortflüssigkeitsaufgabe und einer Line Orientation Aufgabe für Patienten im Vergleich zu Kontrollen beobachtet. Beide Regionen, der DLPFC und der rechte Parietalkortex, spielen gemäß bestehender Literatur eine kritische Rolle für die jeweiligen Paradigmen. Verhaltensdefizite im Rahmen der Alzheimer-Erkrankung lassen sich also auch funktional in beteiligten Kortextregionen mit NIRS erfassen.
- Zum anderen zeigten sich in den Gruppen unterschiedliche Zusammenhänge zwischen den einzelnen Funktionsbereichen. So korrelierten die visuell-räumliche und die verbale Verhaltensleistung der Patienten ebenso wie die aufgabenbezogene Aktivierung in den beiden kritischen Kortextbereichen. Bei gesunden Kontrollen konnte kein derartiger Zusammenhang beobachtet werden. Die sonst getrennte Verarbeitung von visuell-räumlicher und verbaler Information könnte bei Alzheimer-Patienten also krankheitsbedingt aufgehoben zu sein.
- Über einen Messabstand von einem Jahr ließen sich keine funktionellen Unterschiede für gesunde Probanden feststellen. Anders verhielt es sich bei Alzheimer-Patienten, die einen deutlichen Abfall in neuropsychologischen Tests und in der präfrontalen Aktivierung während der Wortflüssigkeitsaufgabe zeigten. Die Nahinfrarotspektroskopie scheint also eine

geeignete Methode zu sein, um kortikale Veränderungen auch über einen längeren Zeitraum hinweg reliabel verfolgen zu können.

- Keine Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen konnten hingegen im sensorischen Gating als Ausdruck eines zentralnervösen Filtermechanismus gefunden werden, das in einer Kombination aus NIRS und ereigniskorrelierten Potentialen erfasst wurde. Unterschiede der Patiententischprobe im Vergleich zu anderen Studien deuten darauf hin, dass der Grad der kognitiven Beeinträchtigung hierbei eine wichtige Rolle spielt. In der Wiederholungsmessung nach einem Jahr konnten bei Patienten Hinweise auf eine Verschlechterung des sensorischen Gatings mit abnehmender kognitiver Leistungsfähigkeit gefunden werden.
- Parallel zu anderen prospektiven Studien mit funktioneller Bildgebung wurde die kortikale Aktivierung während der gemessenen Paradigmen als Prädiktor für die kognitive Veränderung nach einem Jahr verwendet. Für Patienten mit Alzheimer-Erkrankung konnten sich keine signifikanten Effekte nachweisen lassen, was jedoch höchstwahrscheinlich auf die geringe Wiederholungstischprobe zurückzuführen ist. Die Aktivierung während der Wortflüssigkeitsaufgabe ließ eine Vorhersage der MMST- und DemTect-Werte der gesunden Kontrollen zu. Hier war vor allem die Lateralisation der Oxygenierung von besonderer Bedeutung. Eine intakte Lateralisation ging dabei mit einer besseren Prognose einher.

Mehrere Kritikpunkte und Anmerkungen können für die gesamte vorliegende Studie zu allen Paradigmen angebracht werden:

Zum einen lassen sich die Verlaufseffekte für Alzheimer-Patienten wegen der hohen Drop-out-Rate nur bedingt interpretieren. Am ehesten ist dies noch für die Wortflüssigkeitsaufgabe mit 13 bzw. 14 Wiederholungsmessungen für Patienten der Fall. Da die Teilnahme an der Untersuchung auf freiwilliger Basis erfolgte, mussten keine Gründe für ein Ausscheiden aus der Untersuchung angegeben werden. Oft wurde jedoch genannt, dass kein Interesse mehr an der Studie bestehe oder die Patienten keine Möglichkeit hätten, erneut in die Klinik zu kommen. Dies war vor allem bei Patienten der Fall, die zum Zeitpunkt der ersten Messung zur Differentialdiagnose stationär aufgenommen waren. Zwischen den Patienten, die an der Wiederholungsmessung teilnahmen und denen, die nicht

dazu bereit waren, gab es keine signifikanten Unterschiede in Alter (Drop-out-Gruppe: 66.3 ± 10.6 Jahre, Wiederholungs-Gruppe: 67.1 ± 9.5 Jahre, $t_{71} = -0.27$, $p = .79$), MMST (Drop-out-Gruppe: 24.1 ± 5.1 , Wiederholungs-Gruppe: 25.5 ± 4.0 , $t_{71} = -0.90$, $p = .37$) oder DemTect (Drop-out-Gruppe: 10.1 ± 4.4 , Wiederholungs-Gruppe: 10.3 ± 3.7 Jahre, $t_{71} = -0.17$, $p = .86$). Für zukünftige Verlaufsuntersuchungen wäre eine Angliederung an eine ohnehin stattfindende ambulante Verlaufskontrolle sinnvoll und wünschenswert.

Über die ganze Studie hinweg zeigten sich in der NIRS-Messung gute Effekte für das oxygenierte, jedoch kaum signifikante Veränderungen für das deoxygenierte Hämoglobin. Wo sie auftreten bestätigen sie die Ergebnisse der $[O_2Hb]$ -Befunde und lassen keine Rückschlüsse über Gruppenunterschiede zu. Andere Studien mit fNIRS berichten jedoch ebenfalls über quantitativ größere Veränderungen des oxygenierten Hämoglobins (Ehrlis et al., 2005; Plichta et al., 2007) und eine geringere statistische Aussagekraft des deoxygenierten Hämoglobins (Scheckmann et al., 2007). Auch das relativ hohe Alter der untersuchten Versuchspersonen könnte hierbei eine Rolle spielen, da funktionelle Aktivierungen durchaus mit zunehmendem Lebensalter abnehmen können (s. 1.3.1).

Ein weiterer Kritikpunkt betrifft mögliche Medikamenteneffekte auf die Messung der Gehirnaktivierung. In einer Studie mit fNIRS, die den Wortflüssigkeitstest untersuchte, konnte bereits festgestellt werden, dass sich blutdrucksenkende Medikamente auf die Höhe der BOLD-Antwort auswirken können (Herrmann et al., 2008). Da Patienten mit Alzheimer-Erkrankung aus praktischen Gründen nicht wegen einer bestimmten Medikation ausgeschlossen wurden, wurde darauf geachtet, dass die Anzahl an Personen mit blutdrucksenkenden Mitteln in beiden Gruppen ungefähr gleich war. Auf diese Weise sollte der Effekt auf die BOLD-Antwort möglichst gering gehalten werden. Nicht auszuschließen sind jedoch generell Auswirkungen von Acetylcholinesteraseinhibitoren, Neuroleptika und anderen zentralnervösen Wirkstoffen in der Patientengruppe.

Wie die Medikation sind auch Gruppenunterschiede in der neuropsychiatrischen Krankheitsgeschichte kritisch zu betrachten. Während eine vergangene oder akute psychiatrische Erkrankung als Ausschlusskriterium für gesunde Kontrollen galt, wiesen in der Patientenstichprobe mehrere Personen psychiatrische

Komorbiditäten auf. Beobachtete Aktivierungsunterschiede zwischen den beiden Gruppen können somit durchaus auch dadurch beeinflusst worden sein.

Generell ist die Interpretation der BOLD-Antwort für Alzheimer-Patienten sowohl in fMRT- als auch in fNIRS-Untersuchungen eine nicht unkritische Angelegenheit. Vor allem die Atrophie bestimmter Gehirnregionen und die damit einhergehenden Funktionsveränderungen können zu einer erhöhten Variabilität der gemessenen Signale führen. Über die Mechanismen der neurovaskulären Kopplung einerseits und über die Eigenschaften der Messmethoden andererseits (z.B. Pfadlängenfaktor des nahinfraroten Lichts) kann es an vielen Stellen zu Abweichungen kommen, die Vorsicht bei der Interpretation funktioneller Daten von Demenzpatienten angeraten erscheinen lassen (D'Esposito et al., 2003; Minati et al., 2007). Allerdings konnten in der vorliegenden Arbeit keine statistischen Veränderungen der kortikalen Oxygenierung über die Zeit bei gesunden Kontrollen beobachtet werden, obwohl auch bei älteren Personen ohne kognitive Beeinträchtigung eine geringe strukturelle Atrophie über den Zeitraum eines Jahres hinweg beschrieben wird, besonders in temporalen und präfrontalen Arealen (Fjell, Walhovd, et al., 2009). Die beschriebenen Faktoren könnten jedoch zu einer geringeren Retestreliabilität von fNIRS-Messungen bei Alzheimer-Patienten und womöglich auch bei älteren Kontrollen führen.

Ausgehend von den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit lassen sich mehrere Schlüsse für zukünftige Studien ableiten. Im Hinblick auf potentielle Frühdiagnosemethoden erscheint es am sinnvollsten, eine möglichst große Stichprobe älterer Versuchspersonen über einen möglichst langen Zeitraum hinweg neuropsychologisch und mit funktioneller und struktureller Bildgebung zu verfolgen. Die funktionelle Nahinfrarotspektroskopie ist dabei eine durchaus vielversprechende Methode im Bereich kortikaler Fragestellungen. Zwei kritische Regionen, der DLPFC und der parietale Kortex konnten dabei in der vorliegenden Arbeit mit fNIRS über einen Zeitraum von 12 Monaten beschrieben werden. Parallele Verlaufsstudien mit jungen Versuchspersonen würden außerdem dazu beitragen, mehr Befunde über die Reliabilität der fNIRS zu sammeln. Obwohl das sensorische Gating nach den Ergebnissen der vorliegenden Studie nicht sehr aussagekräftig im Rahmen der Frühdiagnose zu sein scheint, bleibt doch die Frage ungeklärt, wann genau es im Erkrankungsverlauf zu einem Defizit in zent-

ralnervösen Filtermechanismen kommt und wie sie mit dem cholinergen System und kognitiven Defiziten in Verbindung stehen.

Als zusätzlicher Aspekt zur generellen aufgabenbezogenen Aktivierung sollte auch die Lateralisation während bestimmter Aufgaben als Prädiktor für kognitive Veränderungen genauer betrachtet werden. In der vorliegenden Studie erwies sie sich als besonders vielversprechend in Hinblick auf gesunde ältere Versuchspersonen.

5. Literaturverzeichnis

- Adler, L. E., Olincy, A., Waldo, M., Harris, J. G., Griffith, J., Stevens, K., et al. (1998). Schizophrenia, sensory gating, and nicotinic receptors. *Schizophr Bull*, 24(2), 189-202.
- Adler, L. E., Pachtman, E., Franks, R. D., Pecevich, M., Waldo, M. C., & Freedman, R. (1982). Neurophysiological evidence for a defect in neuronal mechanisms involved in sensory gating in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 17(6), 639-654.
- Alivisatos, B., & Petrides, M. (1997). Functional activation of the human brain during mental rotation. *Neuropsychologia*, 35(2), 111-118.
- Ally, B. A., Jones, G. E., Cole, J. A., & Budson, A. E. (2006). Sensory gating in patients with Alzheimer's disease and their biological children. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*, 21(6), 439-447.
- Alzheimer, A. (1907). Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allg Z Psychiat*, 1-2, 146-148.
- Amieva, H., Jacqmin-Gadda, H., Orgogozo, J. M., Le Carret, N., Helmer, C., Letenneur, L., et al. (2005). The 9 year cognitive decline before dementia of the Alzheimer type: a prospective population-based study. *Brain*, 128(Pt 5), 1093-1101.
- Arai, H., Takano, M., Miyakawa, K., Ota, T., Takahashi, T., Asaka, H., et al. (2006). A quantitative near-infrared spectroscopy study: a decrease in cerebral hemoglobin oxygenation in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Brain Cogn*, 61(2), 189-194.
- Auriacombe, S., Lechevallier, N., Amieva, H., Harston, S., Raoux, N., & Dartigues, J. F. (2006). A longitudinal study of quantitative and qualitative features of category verbal fluency in incident Alzheimer's disease subjects: results from the PAQUID study. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 21(4), 260-266.
- Babiloni, C., Frisoni, G. B., Pievani, M., Vecchio, F., Lizio, R., Buttiglione, M., et al. (2009). Hippocampal volume and cortical sources of EEG alpha rhythms in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Neuroimage*, 44(1), 123-135.
- Backman, L., Jones, S., Berger, A. K., Laukka, E. J., & Small, B. J. (2005). Cognitive impairment in preclinical Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Neuropsychology*, 19(4), 520-531.
- Baddeley, A. (1986). *Working Memory*. Oxford: Clarendon Press.
- Baddeley, A. D., Baddeley, H. A., Bucks, R. S., & Wilcock, G. K. (2001). Attentional control in Alzheimer's disease. *Brain*, 124(Pt 8), 1492-1508.
- Belger, A., & Banich, M. T. (1998). Costs and benefits of integrating information between the cerebral hemispheres: a computational perspective. *Neuropsychology*, 12(3), 380-398.
- Belleville, S., Peretz, I., & Malenfant, D. (1996). Examination of the working memory components in normal aging and in dementia of the Alzheimer type. *Neuropsychologia*, 34(3), 195-207.
- Benton, A. L., Varney, N. R., & Hamsher, K. D. (1978). Visuospatial judgment. A clinical test. *Arch Neurol*, 35(6), 364-367.

- Blacker, D., Lee, H., Muzikansky, A., Martin, E. C., Tanzi, R., McArdle, J. J., et al. (2007). Neuropsychological measures in normal individuals that predict subsequent cognitive decline. *Arch Neurol*, *64*(6), 862-871.
- Blennow, K., de Leon, M. J., & Zetterberg, H. (2006). Alzheimer's disease. *Lancet*, *368*(9533), 387-403.
- Bookheimer, S. Y., Strojwas, M. H., Cohen, M. S., Saunders, A. M., Pericak-Vance, M. A., Mazziotta, J. C., et al. (2000). Patterns of brain activation in people at risk for Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, *343*(7), 450-456.
- Boutros, N., Zouridakis, G., Rustin, T., Peabody, C., & Warner, D. (1993). The P50 component of the auditory evoked potential and subtypes of schizophrenia. *Psychiatry Res*, *47*(3), 243-254.
- Boutros, N. N., Korzyukov, O., Jansen, B., Feingold, A., & Bell, M. (2004). Sensory gating deficits during the mid-latency phase of information processing in medicated schizophrenia patients. *Psychiatry Res*, *126*(3), 203-215.
- Bouwman, F. H., van der Flier, W. M., Schoonenboom, N. S., van Elk, E. J., Kok, A., Rijmen, F., et al. (2007). Longitudinal changes of CSF biomarkers in memory clinic patients. *Neurology*, *69*(10), 1006-1011.
- Braak, E., Griffing, K., Arai, K., Bohl, J., Bratzke, H., & Braak, H. (1999). Neuropathology of Alzheimer's disease: what is new since A. Alzheimer? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, *249 Suppl 3*, 14-22.
- Braak, H., & Braak, E. (1992). The human entorhinal cortex: normal morphology and lamina-specific pathology in various diseases. *Neurosci Res*, *15*(1-2), 6-31.
- Braak, H., & Braak, E. (1997). Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories. *Neurobiol Aging*, *18*(4), 351-357.
- Brookmeyer, R., Johnson, E., Ziegler-Graham, K., & Arrighi, H. M. (2007). Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, *3*(3), 186-191.
- Bunce, S. C., Izzetoglu, M., Izzetoglu, K., Onaral, B., & Pourrezaei, K. (2006). Functional near-infrared spectroscopy. *IEEE Eng Med Biol Mag*, *25*(4), 54-62.
- Butter, C. M., Trobe, J. D., Foster, N. L., & Berent, S. (1996). Visual-spatial deficits explain visual symptoms in Alzheimer's disease. *American Journal of Ophthalmology*, *122*(1), 97-105.
- Buxton, R. B., Uludag, K., Dubowitz, D. J., & Liu, T. T. (2004). Modeling the hemodynamic response to brain activation. *Neuroimage*, *23 Suppl 1*, S220-233.
- Cabeza, R. (2002). Hemispheric asymmetry reduction in older adults: the HAROLD model. *Psychol Aging*, *17*(1), 85-100.
- Cabeza, R., & Nyberg, L. (2000). Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. *J Cogn Neurosci*, *12*(1), 1-47.
- Cancelli, I., Cadore, I. P., Merlino, G., Valentini, L., Moratti, U., Bergonzi, P., et al. (2006). Sensory gating deficit assessed by P50/Pb middle latency event related potential in Alzheimer's disease. *J Clin Neurophysiol*, *23*(5), 421-425.
- Carcaillon, L., Amieva, H., Auriacombe, S., Helmer, C., & Dartigues, J. F. (2009). A substest of the MMSE as a valid test of episodic memory? Comparison

- with the Free and Cued Reminding Test. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 27(5), 429-438.
- 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. *Arch Neurol*, 65(9), 1231-1236.
- Ceponiene, R., Westerfield, M., Toriki, M., & Townsend, J. (2008). Modality-specificity of sensory aging in vision and audition: evidence from event-related potentials. *Brain Research*, 1215, 53-68.
- Clark, L. J., Gatz, M., Zheng, L., Chen, Y. L., McCleary, C., & Mack, W. J. (2009). Longitudinal verbal fluency in normal aging, preclinical, and prevalent Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 24(6), 461-468.
- Cohen, J. (1988). *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences* (2. ed.). Hillsdale: Lawrence Erlbaum Associates.
- Cohen, M. S., Kosslyn, S. M., Breiter, H. C., DiGirolamo, G. J., Thompson, W. L., Anderson, A. K., et al. (1996). Changes in cortical activity during mental rotation. A mapping study using functional MRI. *Brain*, 119 (Pt 1), 89-100.
- Corder, E. H., Saunders, A. M., Strittmatter, W. J., Schmechel, D. E., Gaskell, P. C., Small, G. W., et al. (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.
- Cummings, J. L., & Benson, D. F. (1992). *Dementia: A Clinical Approach*. Boston: Butterworth's.
- 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. *Genet Med*, 6(4), 192-196.
- Cyranoski, D. (2011). Neuroscience: Thought experiment. *Nature*, 469(7329), 148-149.
- D'Esposito, M., Deouell, L. Y., & Gazzaley, A. (2003). Alterations in the BOLD fMRI signal with ageing and disease: a challenge for neuroimaging. *Nat Rev Neurosci*, 4(11), 863-872.
- Dawson, G. R., Heyes, C. M., & Iversen, S. D. (1992). Pharmacological mechanisms and animal models of cognition. *Behav Pharmacol*, 3(4), 285-297.
- de la Torre, J. C. (2004). Is Alzheimer's disease a neurodegenerative or a vascular disorder? Data, dogma, and dialectics. *Lancet Neurol*, 3(3), 184-190.
- de Wilde, O. M., Bour, L. J., Dingemans, P. M., Koelman, J. H., & Linszen, D. H. (2007). A meta-analysis of P50 studies in patients with schizophrenia and relatives: differences in methodology between research groups. *Schizophr Res*, 97(1-3), 137-151.
- DeKosky, S. T. (2003). Early intervention is key to successful management of Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 17 Suppl 4, S99-104.
- DeKosky, S. T., & Marek, K. (2003). Looking backward to move forward: early detection of neurodegenerative disorders. *Science*, 302(5646), 830-834.
- Desai, A. K., & Grossberg, G. T. (2005). Diagnosis and treatment of Alzheimer's disease. *Neurology*, 64(12 Suppl 3), S34-39.

- Dierks, T., Linden, D. E., Hertel, A., Gunther, T., Lanfermann, H., Niesen, A., et al. (1999). Multimodal imaging of residual function and compensatory resource allocation in cortical atrophy: a case study of parietal lobe function in a patient with Huntington's disease. *Psychiatry Res*, 90(1), 67-75.
- Dresler, T., Ehlis, A. C., Plichta, M. M., Richter, M. M., Jabs, B., Lesch, K. P., et al. (2009). Panic disorder and a possible treatment approach by means of high-frequency rTMS: a case report. *World J Biol Psychiatry*, 10(4 Pt 3), 991-997.
- Drzezga, A., Lautenschlager, N., Siebner, H., Riemenschneider, M., Willoch, F., Minoshima, S., et al. (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.
- Edgar, J. C., Huang, M. X., Weisend, M. P., Sherwood, A., Miller, G. A., Adler, L. E., et al. (2003). Interpreting abnormality: an EEG and MEG study of P50 and the auditory paired-stimulus paradigm. *Biol Psychol*, 65(1), 1-20.
- Ehlis, A. C., Herrmann, M. J., Plichta, M. M., & Fallgatter, A. J. (2007). Cortical activation during two verbal fluency tasks in schizophrenic patients and healthy controls as assessed by multi-channel near-infrared spectroscopy. *Psychiatry Res*, 156(1), 1-13.
- Ehlis, A. C., Herrmann, M. J., Wagener, A., & Fallgatter, A. J. (2005). Multi-channel near-infrared spectroscopy detects specific inferior-frontal activation during incongruent Stroop trials. *Biol Psychol*, 69(3), 315-331.
- 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.
- Fallgatter, A. J., Ehlis, A., Wagener, A., Michel, T., & Herrmann, M. J. (2004). [Near-infrared spectroscopy in psychiatry]. *Nervenarzt*, 75(9), 911-916.
- Fallgatter, A. J., Roesler, M., Sitzmann, L., Heidrich, T. J., Mueller, W. K., & Strik, W. K. (1997). Loss of functional hemispheric asymmetry in Alzheimer's dementia assessed with near-infrared spectroscopy. *Cognitive Brain Research*, 6, 67-72.
- Farrer, L. A., Cupples, L. A., Haines, J. L., Hyman, B., Kukull, W. A., Mayeux, R., et al. (1997). Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA*, 278(16), 1349-1356.
- Fein, G., Biggins, C., & van Dyke, C. (1994). The auditory P50 response is normal in Alzheimer's disease when measured via a paired click paradigm. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 92(6), 536-545.
- Ferrari, M., Mottola, L., & Quaresima, V. (2004). Principles, techniques, and limitations of near infrared spectroscopy. *Can J Appl Physiol*, 29(4), 463-487.
- Ferri, C. P., Prince, M., Brayne, C., Brodaty, H., Fratiglioni, L., Ganguli, M., et al. (2005). Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*, 366(9503), 2112-2117.
- Field, A. (2009). *Discovering Statistics using SPSS*. London: SAGE Publications.

- Fjell, A. M., Amlien, I. K., Westlye, L. T., & Walhovd, K. B. (2009). Mini-mental state examination is sensitive to brain atrophy in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 28(3), 252-258.
- Fjell, A. M., Walhovd, K. B., Fennema-Notestine, C., McEvoy, L. K., Hagler, D. J., Holland, D., et al. (2009). One-year brain atrophy evident in healthy aging. *J Neurosci*, 29(48), 15223-15231.
- Flicker, C., Ferris, S. H., & Reisberg, B. (1991). Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia. *Neurology*, 41(7), 1006-1009.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 12(3), 189-198.
- Foster, N. L., Heidebrink, J. L., Clark, C. M., Jagust, W. J., Arnold, S. E., Barbas, N. R., et al. (2007). FDG-PET improves accuracy in distinguishing frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain*, 130(Pt 10), 2616-2635.
- Fox, M. D., Snyder, A. Z., Zacks, J. M., & Raichle, M. E. (2006). Coherent spontaneous activity accounts for trial-to-trial variability in human evoked brain responses. *Nat Neurosci*, 9(1), 23-25.
- Francis, P. T., Palmer, A. M., Snape, M., & Wilcock, G. K. (1999). The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 66(2), 137-147.
- Freedman, R., Waldo, M., Bickford-Wimer, P., & Nagamoto, H. (1991). Elementary neuronal dysfunctions in schizophrenia. *Schizophr Res*, 4(2), 233-243.
- Frisoni, G. B., Lorenzi, M., Caroli, A., Kemppainen, N., Nagren, K., & Rinne, J. O. (2009). In vivo mapping of amyloid toxicity in Alzheimer disease. *Neurology*, 72(17), 1504-1511.
- Friston, K. J., Holmes, A. P., Poline, J. B., Grasby, P. J., Williams, S. C., Frackowiak, R. S., et al. (1995). Analysis of fMRI time-series revisited. *Neuroimage*, 2(1), 45-53.
- Fu, C. H., Morgan, K., Suckling, J., Williams, S. C., Andrew, C., Vythelingum, G. N., et al. (2002). A functional magnetic resonance imaging study of overt letter verbal fluency using a clustered acquisition sequence: greater anterior cingulate activation with increased task demand. *Neuroimage*, 17(2), 871-879.
- Godey, B., Schwartz, D., Liegeois-Chauvel, C., Scarabin, J. M., Bourdiniere, J., & Frachet, B. (2000). [Functional imaging of the auditory cortex: role of magnetoencephalography]. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac*, 117(6), 359-366.
- Goodglass, H., & Kaplan, E. (1972). *The Assessment of Aphasia and Related Disorders*. Philadelphia: PA: Lea & Febiger.
- Grady, C. L. (2002). Age-related differences in face processing: a meta-analysis of three functional neuroimaging experiments. *Can J Exp Psychol*, 56(3), 208-220.
- Grady, C. L., McIntosh, A. R., Beig, S., Keightley, M. L., Burian, H., & Black, S. E. (2003). Evidence from functional neuroimaging of a compensatory prefrontal network in Alzheimer's disease. *J Neurosci*, 23(3), 986-993.

- Green, R. C., Cupples, L. A., Kurz, A., Auerbach, S., Go, R., Sadovnick, D., et al. (2003). Depression as a risk factor for Alzheimer disease: the MIRAGE Study. *Arch Neurol*, *60*(5), 753-759.
- Grossberg, G. T., & Desai, A. K. (2003). Management of Alzheimer's disease. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, *58*(4), 331-353.
- Grunwald, T., Boutros, N. N., Pezer, N., von Oertzen, J., Fernandez, G., Schaller, C., et al. (2003). Neuronal substrates of sensory gating within the human brain. *Biol Psychiatry*, *53*(6), 511-519.
- Gur, R. C., Alsop, D., Glahn, D., Petty, R., Swanson, C. L., Maldjian, J. A., et al. (2000). An fMRI study of sex differences in regional activation to a verbal and a spatial task. *Brain Lang*, *74*(2), 157-170.
- Hada, Y., Abo, M., Kaminaga, T., & Mikami, M. (2006). Detection of cerebral blood flow changes during repetitive transcranial magnetic stimulation by recording hemoglobin in the brain cortex, just beneath the stimulation coil, with near-infrared spectroscopy. *Neuroimage*, *32*(3), 1226-1230.
- Hahn, T., Heinzl, S., Plichta, M. M., Reif, A., Lesch, K. P., & Fallgatter, A. J. (2010). Neurovascular Coupling in the Human Visual Cortex Is Modulated by Cyclooxygenase-1 (COX-1) Gene Variant. *Cereb Cortex*.
- 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.
- Haxby, J. V., Horwitz, B., Ungerleider, L. G., Maisog, J. M., Pietrini, P., & Grady, C. L. (1994). The functional organization of human extrastriate cortex: a PET-rCBF study of selective attention to faces and locations. *J Neurosci*, *14*(11 Pt 1), 6336-6353.
- Henry, J. D., Crawford, J. R., & Phillips, L. H. (2004). Verbal fluency performance in dementia of the Alzheimer's type: a meta-analysis. *Neuropsychologia*, *42*(9), 1212-1222.
- Herholz, K., Nordberg, A., Salmon, E., Perani, D., Kessler, J., Mielke, R., et al. (1999). Impairment of neocortical metabolism predicts progression in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, *10*(6), 494-504.
- Herrmann, M. J., Ehlis, A. C., & Fallgatter, A. J. (2003). Frontal activation during a verbal-fluency task as measured by near-infrared spectroscopy. *Brain Res Bull*, *61*(1), 51-56.
- Herrmann, M. J., Ehlis, A. C., & Fallgatter, A. J. (2004). Bilaterally reduced frontal activation during a verbal fluency task in depressed patients as measured by near-infrared spectroscopy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, *16*(2), 170-175.
- Herrmann, M. J., Ehlis, A. C., Scheuerpflug, P., & Fallgatter, A. J. (2005). Optical topography with near-infrared spectroscopy during a verbal-fluency task. *Journal of Psychophysiology*, *19*(2), 100-105.
- Herrmann, M. J., Ehlis, A. C., Wager, A., Jacob, C. P., & Fallgatter, A. J. (2005). Near-infrared optical topography to assess activation of the parietal cortex during a visuo-spatial task. *Neuropsychologia*, *43*(12), 1713-1720.
- 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. *Am J Geriatr Psychiatry*, *16*(2), 125-135.

- Herrmann, M. J., Walter, A., Ehlis, A. C., & Fallgatter, A. J. (2006). Cerebral oxygenation changes in the prefrontal cortex: effects of age and gender. *Neurobiol Aging*, 27(6), 888-894.
- Herrup, K. (2010). Reimagining Alzheimer's disease--an age-based hypothesis. *J Neurosci*, 30(50), 16755-16762.
- Hock, C., Muller-Spahn, F., Schuh-Hofer, S., Hofmann, M., Dirnagl, U., & Villringer, A. (1995). Age dependency of changes in cerebral hemoglobin oxygenation during brain activation: a near-infrared spectroscopy study. *J Cereb Blood Flow Metab*, 15(6), 1103-1108.
- Hock, C., Villringer, K., Muller-Spahn, F., Hofmann, M., Schuh-Hofer, S., Heekeren, H., et al. (1996). Near infrared spectroscopy in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Ann NY Acad Sci*, 777, 22-29.
- Hock, C., Villringer, K., Muller-Spahn, F., Wenzel, R., Heekeren, H., Schuh-Hofer, S., et al. (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.
- Hof, P. R. (1997). Morphology and neurochemical characteristics of the vulnerable neurons in brain aging and Alzheimer's disease. *European Neurology*, 37(2), 71-81.
- Hof, P. R., Vogt, B. A., Bouras, C., & Morrison, J. H. (1997). Atypical form of Alzheimer's disease with prominent posterior cortical atrophy: A review of lesion distribution and circuit disconnection in cortical visual pathways. *Vision Research*, 37(24), 3609-3625.
- Holsinger, T., Deveau, J., Boustani, M., & Williams, J. W., Jr. (2007). Does this patient have dementia? *JAMA*, 297(21), 2391-2404.
- Horovitz, S. G., & Gore, J. C. (2004). Simultaneous event-related potential and near-infrared spectroscopic studies of semantic processing. *Hum Brain Mapp*, 22(2), 110-115.
- Hoshi, Y. (2007). Functional near-infrared spectroscopy: current status and future prospects. *J Biomed Opt*, 12(6), 062106.
- 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.
- Jasdzewski, G., Strangman, G., Wagner, J., Kwong, K. K., Poldrack, R. A., & Boas, D. A. (2003). Differences in the hemodynamic response to event-related motor and visual paradigms as measured by near-infrared spectroscopy. *Neuroimage*, 20(1), 479-488.
- Jasper, H. (1958). Report of committee on methods of clinical exam in EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*(10), 370-375.
- Jellinger, K., Braak, H., Braak, E., & Fischer, P. (1991). Alzheimer lesions in the entorhinal region and isocortex in Parkinson's and Alzheimer's diseases. *Ann NY Acad Sci*, 640, 203-209.
- Jerger, K., Biggins, C., & Fein, G. (1992). P50 suppression is not affected by attentional manipulations. *Biol Psychiatry*, 31(4), 365-377.
- Jessen, F., Kucharski, C., Fries, T., Papassotiropoulos, A., Hoenig, K., Maier, W., et al. (2001). Sensory gating deficit expressed by a disturbed suppression

- of the P50 event-related potential in patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*, 158(8), 1319-1321.
- Joachim, C. L., Morris, J. H., & Selkoe, D. J. (1989). Diffuse senile plaques occur commonly in the cerebellum in Alzheimer's disease. *American Journal of Pathology*, 135(2), 309-319.
- Jöbsis, F. F. (1977). Noninvasive infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science*, 198, 1264-1267.
- Kalbe, E., & Kessler, J. (2002). [Number processing and acalculia in dementia]. *Z Gerontol Geriatr*, 35(2), 88-101.
- Kalbe, E., Kessler, J., Calabrese, P., Smith, R., Passmore, A. P., Brand, M., et al. (2004). DemTect: a new, sensitive cognitive screening test to support the diagnosis of mild cognitive impairment and early dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*, 19(2), 136-143.
- Kameyama, M., Fukuda, M., Uehara, T., & Mikuni, M. (2004). Sex and age dependencies of cerebral blood volume changes during cognitive activation: a multichannel near-infrared spectroscopy study. *Neuroimage*, 22(4), 1715-1721.
- Kameyama, M., Fukuda, M., Yamagishi, Y., Sato, T., Uehara, T., Ito, M., et al. (2006). Frontal lobe function in bipolar disorder: a multichannel near-infrared spectroscopy study. *Neuroimage*, 29(1), 172-184.
- Kato, T., Kamei, A., Takashima, S., & Ozaki, T. (1993). Human visual cortical function during photic stimulation monitoring by means of near-infrared spectroscopy. *J Cereb Blood Flow Metab*, 13(3), 516-520.
- Kemppainen, N. M., Aalto, S., Wilson, I. A., Nagren, K., Helin, S., Bruck, A., et al. (2006). Voxel-based analysis of PET amyloid ligand [11C]PIB uptake in Alzheimer disease. *Neurology*, 67(9), 1575-1580.
- Kennan, R. P., Horovitz, S. G., Maki, A., Yamashita, Y., Koizumi, H., & Gore, J. C. (2002). Simultaneous recording of event-related auditory oddball response using transcranial near infrared optical topography and surface EEG. *Neuroimage*, 16(3 Pt 1), 587-592.
- Kessler, J., Markowitsch, H. J., & Denzler, P. (2000). *Mini-Mental-Status-Test (MMST)*. Göttingen: Beltz Test GMBH.
- Kim, S. H., Seo, S. W., Yoon, D. S., Chin, J., Lee, B. H., Cheong, H. K., et al. (2010). Comparison of neuropsychological and FDG-PET findings between early- versus late-onset mild cognitive impairment: A five-year longitudinal study. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 29(3), 213-223.
- Kisley, M. A., Olincy, A., & Freedman, R. (2001). The effect of state on sensory gating: comparison of waking, REM and non-REM sleep. *Clin Neurophysiol*, 112(7), 1154-1165.
- Kleinschmidt, A., Obrig, H., Requardt, M., Merboldt, K. D., Dirnagl, U., Villringer, A., et al. (1996). Simultaneous recording of cerebral blood oxygenation changes during human brain activation by magnetic resonance imaging and near-infrared spectroscopy. *J Cereb Blood Flow Metab*, 16(5), 817-826.
- Klinkenberg, I., Sambeth, A., & Blokland, A. (2010). Acetylcholine and attention. *Behav Brain Res*.

- Koizumi, H., Yamamoto, T., Maki, A., Yamashita, Y., Sato, H., Kawaguchi, H., et al. (2003). Optical topography: practical problems and new applications. *Appl Opt*, 42(16), 3054-3062.
- Kok, A. (2000). Age-related changes in involuntary and voluntary attention as reflected in components of the event-related potential (ERP). *Biol Psychol*, 54(1-3), 107-143.
- Kono, T., Matsuo, K., Tsunashima, K., Kasai, K., Takizawa, R., Rogers, M. A., et al. (2007). Multiple-time replicability of near-infrared spectroscopy recording during prefrontal activation task in healthy men. *Neurosci Res*, 57(4), 504-512.
- Kubota, Y., Toichi, M., Shimizu, M., Mason, R. A., Coconcea, C. M., Findling, R. L., et al. (2005). Prefrontal activation during verbal fluency tests in schizophrenia--a near-infrared spectroscopy (NIRS) study. *Schizophr Res*, 77(1), 65-73.
- Kwee, I. L., & Nakada, T. (2003). Dorsolateral prefrontal lobe activation declines significantly with age--functional NIRS study. *J Neurol*, 250(5), 525-529.
- Laakso, M. P., Soininen, H., Partanen, K., Helkala, E. L., Hartikainen, P., Vainio, P., et al. (1995). Volumes of hippocampus, amygdala and frontal lobes in the MRI-based diagnosis of early Alzheimer's disease: correlation with memory functions. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect*, 9(1), 73-86.
- Laws, S. M., Hone, E., Gandy, S., & Martins, R. N. (2003). Expanding the association between the APOE gene and the risk of Alzheimer's disease: possible roles for APOE promoter polymorphisms and alterations in APOE transcription. *Journal of Neurochemistry*, 84(6), 1215-1236.
- Lee, D. Y., Seo, E. H., Choo, I. H., Kim, S. G., Lee, J. S., Lee, D. S., et al. (2008). Neural correlates of the Clock Drawing Test performance in Alzheimer's disease: a FDG-PET study. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 26(4), 306-313.
- Lenth, R. V. (2001). Some practical guidelines for effective sample size determination. *American Statistician*, 55(3), 187-193.
- Li, Y., Rinne, J. O., Mosconi, L., Pirraglia, E., Rusinek, H., DeSanti, S., et al. (2008). Regional analysis of FDG and PIB-PET images in normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 35(12), 2169-2181.
- Lijffijt, M., Lane, S. D., Meier, S. L., Boutros, N. N., Burroughs, S., Steinberg, J. L., et al. (2009). P50, N100, and P200 sensory gating: relationships with behavioral inhibition, attention, and working memory. *Psychophysiology*, 46(5), 1059-1068.
- Lijffijt, M., Moeller, F. G., Boutros, N. N., Burroughs, S., Lane, S. D., Steinberg, J. L., et al. (2009). The Role of Age, Gender, Education, and Intelligence in P50, N100, and P200 Auditory Sensory Gating. *Journal of Psychophysiology*, 23(2), 52-62.
- Lind, J., Ingvar, M., Persson, J., Slegers, K., Van Broeckhoven, C., Adolfsson, R., et al. (2006). Parietal cortex activation predicts memory decline in apolipoprotein E-epsilon4 carriers. *Neuroreport*, 17(16), 1683-1686.
- Lineweaver, T. T., Salmon, D. P., Bondi, M. W., & Corey-Bloom, J. (2005). Differential effects of Alzheimer's disease and Huntington's disease on the performance of mental rotation. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 11(1), 30-39.

- Logothetis, N. K., & Wandell, B. A. (2004). Interpreting the BOLD signal. *Annu Rev Physiol*, 66, 735-769.
- Lopez, O. L., Becker, J. T., Wisniewski, S., Saxton, J., Kaufer, D. I., & DeKosky, S. T. (2002). Cholinesterase inhibitor treatment alters the natural history of Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 72(3), 310-314.
- Matsuda, H., Kitayama, N., Ohnishi, T., Asada, T., Nakano, S., Sakamoto, S., et al. (2002). Longitudinal evaluation of both morphologic and functional changes in the same individuals with Alzheimer's disease. *Journal of Nuclear Medicine*, 43(3), 304-311.
- Matsuo, K., Kato, N., & Kato, T. (2002). Decreased cerebral haemodynamic response to cognitive and physiological tasks in mood disorders as shown by near-infrared spectroscopy. *Psychological Medicine*, 32(6), 1029-1037.
- Matsuo, K., Kato, T., Fukuda, M., & Kato, N. (2000). Alteration of hemoglobin oxygenation in the frontal region in elderly depressed patients as measured by near-infrared spectroscopy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 12(4), 465-471.
- Matsuo, K., Onodera, Y., Hamamoto, T., Muraki, K., Kato, N., & Kato, T. (2005). Hypofrontality and microvascular dysregulation in remitted late-onset depression assessed by functional near-infrared spectroscopy. *Neuroimage*, 26(1), 234-242.
- Matsuo, K., Watanabe, A., Onodera, Y., Kato, N., & Kato, T. (2004). Prefrontal hemodynamic response to verbal-fluency task and hyperventilation in bipolar disorder measured by multi-channel near-infrared spectroscopy. *J Affect Disord*, 82(1), 85-92.
- Mayeux, R. (2003). Epidemiology of neurodegeneration. *Annu Rev Neurosci*, 26, 81-104.
- McCarthy, R. A., & Warrington, E. K. (1988). Evidence for modality-specific meaning systems in the brain. *Nature*, 334(6181), 428-430.
- McEvoy, L. K., Fennema-Notestine, C., Roddey, J. C., Hagler, D. J., Jr., Holland, D., Karow, D. S., et al. (2009). Alzheimer disease: quantitative structural neuroimaging for detection and prediction of clinical and structural changes in mild cognitive impairment. *Radiology*, 251(1), 195-205.
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34(7), 939-944.
- Mehagnoul-Schipper, D. J., van der Kallen, B. F., Colier, W. N., van der Sluijs, M. C., van Erning, L. J., Thijssen, H. O., et al. (2002). Simultaneous measurements of cerebral oxygenation changes during brain activation by near-infrared spectroscopy and functional magnetic resonance imaging in healthy young and elderly subjects. *Hum Brain Mapp*, 16(1), 14-23.
- Meinzer, M., Flaisch, T., Wilser, L., Eulitz, C., Rockstroh, B., Conway, T., et al. (2009). Neural signatures of semantic and phonemic fluency in young and old adults. *J Cogn Neurosci*, 21(10), 2007-2018.
- Mendez, M. F., Ala, T., & Underwood, K. L. (1992). Development of scoring criteria for the clock drawing task in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc*, 40(11), 1095-1099.

- Mendez, M. F., Mendez, M. A., Martin, R., Smyth, K. A., & Whitehouse, P. J. (1990). Complex visual disturbances in Alzheimer's disease. *Neurology*, *40*(3 Pt 1), 439-443.
- Miller, S. L., Fenstermacher, E., Bates, J., Blacker, D., Sperling, R. A., & Dickerson, B. C. (2008). Hippocampal activation in adults with mild cognitive impairment predicts subsequent cognitive decline. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *79*(6), 630-635.
- Minati, L., Grisoli, M., & Bruzzone, M. G. (2007). MR spectroscopy, functional MRI, and diffusion-tensor imaging in the aging brain: a conceptual review. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, *20*(1), 3-21.
- Monsch, A. U., Bondi, M. W., Butters, N., Salmon, D. P., Katzman, R., & Thal, L. J. (1992). Comparisons of verbal fluency tasks in the detection of dementia of the Alzheimer type. *Arch Neurol*, *49*(12), 1253-1258.
- Morrison, J. H., & Hof, P. R. (1997). Life and death of neurons in the aging brain. *Science*, *278*(5337), 412-419.
- Mosconi, L., Brys, M., Glodzik-Sobanska, L., De Santi, S., Rusinek, H., & de Leon, M. J. (2007). Early detection of Alzheimer's disease using neuroimaging. *Exp Gerontol*, *42*(1-2), 129-138.
- Mudher, A., & Lovestone, S. (2002). Alzheimer's disease--do tauists and baptists finally shake hands? *Trends Neurosci*, *25*(1), 22-26.
- Mungas, D. (1991). In-office mental status testing: a practical guide. *Geriatrics*, *46*(7), 54-58, 63, 66.
- Nagamoto, H. T., Adler, L. E., Waldo, M. C., & Freedman, R. (1989). Sensory gating in schizophrenics and normal controls: effects of changing stimulation interval. *Biol Psychiatry*, *25*(5), 549-561.
- Naslund, J., Haroutunian, V., Mohs, R., Davis, K. L., Davies, P., Greengard, P., et al. (2000). Correlation between elevated levels of amyloid beta-peptide in the brain and cognitive decline. *JAMA*, *283*(12), 1571-1577.
- O'Brien, J. L., O'Keefe, K. M., LaViolette, P. S., DeLuca, A. N., Blacker, D., Dickerson, B. C., et al. (2010). Longitudinal fMRI in elderly reveals loss of hippocampal activation with clinical decline. *Neurology*, *74*(24), 1969-1976.
- Obrig, H., & Villringer, A. (2003). Beyond the visible--imaging the human brain with light. *J Cereb Blood Flow Metab*, *23*(1), 1-18.
- Obrig, H., Wenzel, R., Kohl, M., Horst, S., Wobst, P., Steinbrink, J., et al. (2000). Near-infrared spectroscopy: does it function in functional activation studies of the adult brain? *Int J Psychophysiol*, *35*(2-3), 125-142.
- Okamoto, M., Dan, H., Sakamoto, K., Takeo, K., Shimizu, K., Kohno, S., et al. (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, H., Shimizu, K., Takeo, K., Amita, T., Oda, I., et al. (2004). Multimodal assessment of cortical activation during apple peeling by NIRS and fMRI. *Neuroimage*, *21*(4), 1275-1288.
- Park, D. C., Polk, T. A., Park, R., Minear, M., Savage, A., & Smith, M. R. (2004). Aging reduces neural specialization in ventral visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *101*(35), 13091-13095.
- Parks, R. W., Thiyagesh, S. N., Farrow, T. F., Ingram, L., Wilkinson, K., Hunter, M. D., et al. (2010). Performance on the clock drawing task correlates

- with fMRI response to a visuospatial task in Alzheimer's disease. *Int J Neurosci*, 120(5), 335-343.
- Patterson, J. V., Hetrick, W. P., Boutros, N. N., Jin, Y., Sandman, C., Stern, H., et al. (2008). P50 sensory gating ratios in schizophrenics and controls: a review and data analysis. *Psychiatry Res*, 158(2), 226-247.
- Perry, R. J., Watson, P., & Hodges, J. R. (2000). The nature and staging of attention dysfunction in early (minimal and mild) Alzheimer's disease: relationship to episodic and semantic memory impairment. *Neuropsychologia*, 38(3), 252-271.
- Petersen, R. C., Parisi, J. E., Dickson, D. W., Johnson, K. A., Knopman, D. S., Boeve, B. F., et al. (2006). Neuropathologic features of amnesic mild cognitive impairment. *Arch Neurol*, 63(5), 665-672.
- 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. *Arch Neurol*, 56(3), 303-308.
- Petersen, R. C., Stevens, J. C., Ganguli, M., Tangalos, E. G., Cummings, J. L., & DeKosky, S. T. (2001). Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 56(9), 1133-1142.
- Petrella, J. R., Prince, S. E., Wang, L., Hellegers, C., & Doraiswamy, P. M. (2007). Prognostic value of posteromedial cortex deactivation in mild cognitive impairment. *PLoS One*, 2(10), e1104.
- Plichta, M. M., Herrmann, M. J., Baehne, C. G., Ehlis, A. C., Richter, M. M., Pauli, P., et al. (2006). Event-related functional near-infrared spectroscopy (fNIRS): Are the measurements reliable? *Neuroimage*, 31(1), 116-124.
- Plichta, M. M., Herrmann, M. J., Baehne, C. G., Ehlis, A. C., Richter, M. M., Pauli, P., et al. (2007). Event-related functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) based on craniocerebral correlations: reproducibility of activation? *Hum Brain Mapp*, 28(8), 733-741.
- Plichta, M. M., Herrmann, M. J., Ehlis, A. C., Baehne, C. G., Richter, M. M., & Fallgatter, A. J. (2006). Event-related visual versus blocked motor task: detection of specific cortical activation patterns with functional near-infrared spectroscopy. *Neuropsychobiology*, 53(2), 77-82.
- Podzbenko, K., Egan, G. F., & Watson, J. D. (2002). Widespread dorsal stream activation during a parametric mental rotation task, revealed with functional magnetic resonance imaging. *Neuroimage*, 15(3), 547-558.
- Potter, D., Summerfelt, A., Gold, J., & Buchanan, R. W. (2006). Review of clinical correlates of P50 sensory gating abnormalities in patients with schizophrenia. *Schizophr Bull*, 32(4), 692-700.
- Prvulovic, D., Hubl, D., Sack, A. T., Melillo, L., Maurer, K., Frolich, L., et al. (2002). Functional imaging of visuospatial processing in Alzheimer's disease. *Neuroimage*, 17(3), 1403-1414.
- Quaresima, V., Ferrari, M., Torricelli, A., Spinelli, L., Pifferi, A., & Cubeddu, R. (2005). Bilateral prefrontal cortex oxygenation responses to a verbal fluency task: a multichannel time-resolved near-infrared topography study. *J Biomed Opt*, 10(1), 11012.

- Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., & Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98(2), 676-682.
- Raoux, N., Amieva, H., Le Goff, M., Auriacombe, S., Carcaillon, L., Letenneur, L., et al. (2008). Clustering and switching processes in semantic verbal fluency in the course of Alzheimer's disease subjects: results from the PAQUID longitudinal study. *Cortex*, 44(9), 1188-1196.
- Raz, N., Gunning, F. M., Head, D., Dupuis, J. H., McQuain, J., Briggs, S. D., et al. (1997). Selective aging of the human cerebral cortex observed in vivo: differential vulnerability of the prefrontal gray matter. *Cereb Cortex*, 7(3), 268-282.
- Reif, A., Schecklmann, M., Eirich, E., Jacob, C. P., Jarczok, T. A., Kittel-Schneider, S., et al. (2011). A functional promoter polymorphism of neuronal nitric oxide synthase moderates prefrontal functioning in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*, 1-11.
- Rentsch, J., Jockers-Scherubl, M. C., Boutros, N. N., & Gallinat, J. (2008). Test-retest reliability of P50, N100 and P200 auditory sensory gating in healthy subjects. *Int J Psychophysiol*, 67(2), 81-90.
- Reuter-Lorenz, P. A., Stanczak, L., & Miller, A. C. (1999). Neural Recruitment and Cognitive Aging: Two Hemispheres Are Better Than One, Especially as You Age. *Psychological Science*, 10(6), 494-500.
- 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. *World J Biol Psychiatry*, 8(1), 23-29.
- Ritchie, K., Artero, S., & Touchon, J. (2001). Classification criteria for mild cognitive impairment: a population-based validation study. *Neurology*, 56(1), 37-42.
- Ritchie, K., Kildea, D., & Robine, J. M. (1992). The relationship between age and the prevalence of senile dementia: a meta-analysis of recent data. *Int J Epidemiol*, 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. *J Alzheimers Dis*, 8(3), 247-268.
- Robert, P. H., Berr, C., Volteau, M., Bertogliati-Fileau, C., Benoit, M., Guerin, O., et al. (2008). Importance of lack of interest in patients with mild cognitive impairment. *Am J Geriatr Psychiatry*, 16(9), 770-776.
- Rombouts, S. A., Goekoop, R., Stam, C. J., Barkhof, F., & Scheltens, P. (2005). Delayed rather than decreased BOLD response as a marker for early Alzheimer's disease. *Neuroimage*, 26(4), 1078-1085.
- Rossini, P. M., Rossi, S., Babiloni, C., & Polich, J. (2007). Clinical neurophysiology of aging brain: from normal aging to neurodegeneration. *Prog Neurobiol*, 83(6), 375-400.
- Sack, A. T., Hubl, D., Prvulovic, D., Formisano, E., Jandl, M., Zanella, F. E., et al. (2002). The experimental combination of rTMS and fMRI reveals the functional relevance of parietal cortex for visuospatial functions. *Brain Res Cogn Brain Res*, 13(1), 85-93.

- Sankoh, A. J., Huque, M. F., & Dubey, S. D. (1997). Some comments on frequently used multiple endpoint adjustment methods in clinical trials. *Stat Med*, *16*(22), 2529-2542.
- Sano, M., Rosen, W., Stern, Y., Rosen, J., & Mayeux, R. (1995). Simple reaction time as a measure of global attention in Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc*, *1*(1), 56-61.
- Sato, H., Kiguchi, M., Maki, A., Fuchino, Y., Obata, A., Yoro, T., et al. (2006). Within-subject reproducibility of near-infrared spectroscopy signals in sensorimotor activation after 6 months. *J Biomed Opt*, *11*(1), 014021.
- Saxton, J., Lopez, O. L., Ratcliff, G., Dulberg, C., Fried, L. P., Carlson, M. C., et al. (2004). Preclinical Alzheimer disease: neuropsychological test performance 1.5 to 8 years prior to onset. *Neurology*, *63*(12), 2341-2347.
- Scarpini, E., Scheltens, P., & Feldman, H. (2003). Treatment of Alzheimer's disease: current status and new perspectives. *Lancet Neurol*, *2*(9), 539-547.
- Schecklmann, M., Ehlis, A. C., Plichta, M. M., Boutter, H. K., Metzger, F. G., & Fallgatter, A. J. (2007). Altered frontal brain oxygenation in detoxified alcohol dependent patients with unaffected verbal fluency performance. *Psychiatry Res*, *156*(2), 129-138.
- 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.
- Schecklmann, M., Ehlis, A. C., Plichta, M. M., & Fallgatter, A. J. (2010). Influence of Muscle Activity on Brain Oxygenation during Verbal Fluency Assessed with Functional near-Infrared Spectroscopy. *Neuroscience*, *171*(2), 434-442.
- Schecklmann, M., Ehlis, A. C., Plichta, M. M., Romanos, J., Heine, M., Boreatti-Hummer, A., et al. (2008). Diminished prefrontal oxygenation with normal and above-average verbal fluency performance in adult ADHD. *J Psychiatr Res*, *43*(2), 98-106.
- Schecklmann, M., Romanos, M., Bretscher, F., Plichta, M. M., Warnke, A., & Fallgatter, A. J. (2010). Prefrontal oxygenation during working memory in ADHD. *J Psychiatr Res*, *44*(10), 621-628.
- Scheurich, A., Muller, M. J., Siessmeier, T., Bartenstein, P., Schmidt, L. G., & Fellgiebel, A. (2005). Validating the DemTect with 18-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography as a sensitive neuropsychological screening test for early alzheimer disease in patients of a memory clinic. *Dement Geriatr Cogn Disord*, *20*(5), 271-277.
- 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.
- Shimoda, N., Takeda, K., Imai, I., Kaneko, J., & Kato, H. (2008). Cerebral laterality differences in handedness: a mental rotation study with NIRS. *Neurosci Lett*, *430*(1), 43-47.
- Smith, D. A., Boutros, N. N., & Schwarzkopf, S. B. (1994). Reliability of P50 auditory event-related potential indices of sensory gating. *Psychophysiology*, *31*(5), 495-502.

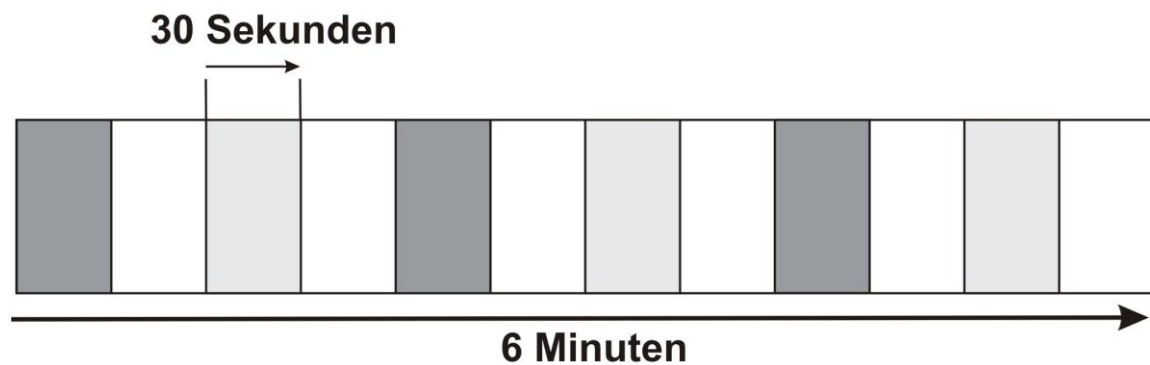
- Strangman, G., Boas, D. A., & Sutton, J. P. (2002). Non-invasive neuroimaging using near-infrared light. *Biol Psychiatry*, *52*(7), 679-693.
- Strangman, G., Culver, J. P., Thompson, J. H., & Boas, D. A. (2002). A quantitative comparison of simultaneous BOLD fMRI and NIRS recordings during functional brain activation. *Neuroimage*, *17*(2), 719-731.
- Suto, T., Fukuda, M., Ito, M., Uehara, T., & Mikuni, M. (2004). Multichannel near-infrared spectroscopy in depression and schizophrenia: cognitive brain activation study. *Biol Psychiatry*, *55*(5), 501-511.
- Suzuki, M., Miyai, I., Ono, T., Oda, I., Konishi, I., Kochiyama, T., et al. (2004). Prefrontal and premotor cortices are involved in adapting walking and running speed on the treadmill: an optical imaging study. *Neuroimage*, *23*(3), 1020-1026.
- Tabachnick, B. G., & Fidell, L. S. (1989). *Using multivariate statistics* (2. ed.). Cambridge: MA: Harper & Row.
- Taler, V., & Phillips, N. A. (2008). Language performance in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a comparative review. *J Clin Exp Neuropsychol*, *30*(5), 501-556.
- Thoma, R. J., Hanlon, F. M., Moses, S. N., Edgar, J. C., Huang, M., Weisend, M. P., et al. (2003). Lateralization of auditory sensory gating and neuropsychological dysfunction in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, *160*(9), 1595-1605.
- Thomas, C., vom Berg, I., Rupp, A., Seidl, U., Schroder, J., Roesch-Ely, D., et al. (2010). P50 gating deficit in Alzheimer dementia correlates to frontal neuropsychological function. *Neurobiol Aging*, *31*(3), 416-424.
- Thurstone, L. L. (1948). Primary mental abilities. *Science*, *108*(2813), 585.
- Tierney, M. C., Szalai, J. P., Dunn, E., Geslani, D., & McDowell, I. (2000). Prediction of probable Alzheimer disease in patients with symptoms suggestive of memory impairment. Value of the Mini-Mental State Examination. *Arch Fam Med*, *9*(6), 527-532.
- Tierney, M. C., Yao, C., Kiss, A., & McDowell, I. (2005). Neuropsychological tests accurately predict incident Alzheimer disease after 5 and 10 years. *Neurology*, *64*(11), 1853-1859.
- Tisserand, D. J., Pruessner, J. C., Sanz Arigita, E. J., van Boxtel, M. P., Evans, A. C., Jolles, J., et al. (2002). Regional frontal cortical volumes decrease differentially in aging: an MRI study to compare volumetric approaches and voxel-based morphometry. *Neuroimage*, *17*(2), 657-669.
- Tombaugh, T. N., & McIntyre, N. J. (1992). The mini-mental state examination: a comprehensive review. *J Am Geriatr Soc*, *40*(9), 922-935.
- Toronov, V., Webb, A., Choi, J. H., Wolf, M., Michalos, A., Gratton, E., et al. (2001). Investigation of human brain hemodynamics by simultaneous near-infrared spectroscopy and functional magnetic resonance imaging. *Med Phys*, *28*(4), 521-527.
- Tranel, D., Vianna, E., Manzel, K., Damasio, H., & Grabowski, T. (2009). Neuroanatomical correlates of the Benton Facial Recognition Test and Judgment of Line Orientation Test. *J Clin Exp Neuropsychol*, *31*(2), 219-233.
- Trojano, L., Grossi, D., Linden, D. E., Formisano, E., Hacker, H., Zanella, F. E., et al. (2000). Matching two imagined clocks: the functional anatomy of

- spatial analysis in the absence of visual stimulation. *Cereb Cortex*, 10(5), 473-481.
- Tsujii, T., Okada, M., & Watanabe, S. (2010). Effects of aging on hemispheric asymmetry in inferior frontal cortex activity during belief-bias syllogistic reasoning: a near-infrared spectroscopy study. *Behav Brain Res*, 210(2), 178-183.
- Ungerleider, L. G., & Mishkin, M. (1982). Two cortical visual systems. In D. J. Ingle, M. A. Goodale & R. J. W. Mansfield (Eds.), *Analysis of visual behavior* (pp. 549-586). Cambridge, MA: MIT Press.
- Vannini, P., Almkvist, O., Dierks, T., Lehmann, C., & Wahlund, L. O. (2007). Reduced neuronal efficacy in progressive mild cognitive impairment: a prospective fMRI study on visuospatial processing. *Psychiatry Res*, 156(1), 43-57.
- Vannini, P., Almkvist, O., Franck, A., Jonsson, T., Volpe, U., Kristoffersen Wiberg, M., et al. (2004). Task demand modulations of visuospatial processing measured with functional magnetic resonance imaging. *Neuroimage*, 21(1), 58-68.
- Vannini, P., Lehmann, C., Dierks, T., Jann, K., Viitanen, M., Wahlund, L. O., et al. (2008). Failure to modulate neural response to increased task demand in mild Alzheimer's disease: fMRI study of visuospatial processing. *Neurobiol Dis*, 31(3), 287-297.
- Venables, P. H. (1964). Input Dysfunction in Schizophrenia. *Prog Exp Pers Res*, 72, 1-47.
- Wan, L., Friedman, B. H., Boutros, N. N., & Crawford, H. J. (2008). P50 sensory gating and attentional performance. *Int J Psychophysiol*, 67(2), 91-100.
- Wang, J., Miyazato, H., Hokama, H., Hiramatsu, K., & Kondo, T. (2004). Correlation between P50 suppression and psychometric schizotypy among non-clinical Japanese subjects. *Int J Psychophysiol*, 52(2), 147-157.
- Watanabe, A., Matsuo, K., Kato, N., & Kato, T. (2003). Cerebrovascular response to cognitive tasks and hyperventilation measured by multi-channel near-infrared spectroscopy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 15(4), 442-449.
- Wilson, R. S., Leurgans, S. E., Boyle, P. A., & Bennett, D. A. (2011). Cognitive decline in prodromal Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Arch Neurol*, 68(3), 351-356.
- Woodard, J. L., Seidenberg, M., Nielson, K. A., Smith, J. C., Antuono, P., Durgerian, S., et al. (2010). Prediction of cognitive decline in healthy older adults using fMRI. *J Alzheimers Dis*, 21(3), 871-885.
- Yamaguchi, S., Meguro, K., Shimada, M., Ishizaki, J., Yamadori, A., & Sekita, Y. (2002). Five-year retrospective changes in hippocampal atrophy and cognitive screening test performances in very mild Alzheimer's disease: the Tajiri Project. *Neuroradiology*, 44(1), 43-48.
- Yamanaka, K., Yamagata, B., Tomioka, H., Kawasaki, S., & Mimura, M. (2010). Transcranial magnetic stimulation of the parietal cortex facilitates spatial working memory: near-infrared spectroscopy study. *Cereb Cortex*, 20(5), 1037-1045.
- Yavuz, B. B., Ariogul, S., Cankurtaran, M., Oguz, K. K., Halil, M., Dagli, N., et al. (2007). Hippocampal atrophy correlates with the severity of cognitive decline. *Int Psychogeriatr*, 19(4), 767-777.

-
- Zhang, H., Duan, L., Zhang, Y. J., Lu, C. M., Liu, H., & Zhu, C. Z. (2011). Test-retest assessment of independent component analysis-derived resting-state functional connectivity based on functional near-infrared spectroscopy. *Neuroimage*, *55*(2), 607-615.

6. Anhang

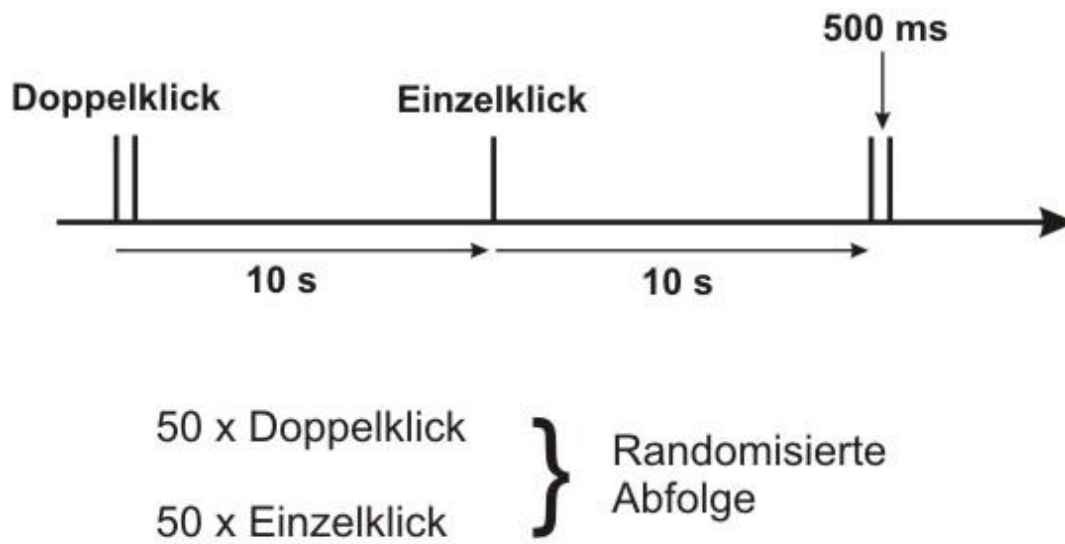
A. Blockdesign Line Orientation und Wortflüssigkeitsaufgabe



■ = **Aktivierungsaufgabe**
(Line Orientation, Buchstaben, Wochentage)

□ = **Kontrollaufgabe**
(Farbbenennung, Wochentage)

□ = **Ruhebedingung**

B. P50-Doppelklickparadigma adaptiert für fNIRS

C. Analysen Line Orientation

C.1 Line Orientation T1

Tabelle C1-a ANOVA Verhaltensdaten Line Orientation T1

	$F_{1,121}$	p
Bedingung	1032.11	< .001
Diagnose	20.86	< .001
Bedingung x Diagnose	17.93	.66

Anmerkungen: Hervorgehobene Werte signifikant nach $p < .05$.

Tabelle C1-b ANOVA NIRS-Daten Line Orientation T1

	links		rechts	
	[O ₂ Hb]	[HHb]	[O ₂ Hb]	[HHb]
Bedingung	$F_{1,121} = 7.81$ p < .01	$F_{1,121} = 0.39$ p = .53	$F_{1,121} = 5.55$ p < .05	$F_{1,121} = 0.77$ p = .38
Diagnose	$F_{1,121} = 0.01$ p = .90	$F_{1,121} = 0.78$ p = .37	$F_{1,121} = 1.63$ p = .20	$F_{1,121} = 0.23$ p = .63
Bedingung x Diagnose	$F_{1,121} = 0.00$ p = .96	$F_{1,121} = 0.47$ p = .49	$F_{1,121} = 4.15$ p < .05	$F_{1,121} = 0.04$ p = .85

Anmerkungen: Hervorgehobene Werte signifikant nach $p < .05$.

Tabelle C1-c Korrelationen Line Orientation Verhalten T1

	Line Orientation		Farben	
	AD	Kontrollen	AD	Kontrollen
MMST	$r_{(55)} = .376$ p < .0125	$r_{(66)} = -.012$ p = .921	$r_{(55)} = .301$ p = .042	$r_{(66)} = .067$ p = .590
DemTect	$r_{(55)} = .463$ p < .0125	$r_{(66)} = .025$ p = .840	$r_{(55)} = .381$ p = .017	$r_{(66)} = .106$ p = .388

Anmerkungen: korrigiertes α -Niveau = .0125.

C.2 Line Orientation T2

Tabelle C2-a ANOVA Verhaltensdaten Line Orientation T2

	$F_{1,55}$	p
Bedingung	367.98	< .001
Diagnose	1.18	.28
Bedingung x Diagnose	3.24	.08

Anmerkungen: Hervorgehobene Werte signifikant nach $p < .05$.

Tabelle C2-b ANOVA NIRS-Daten Line Orientation T2

	links		rechts	
	[O ₂ Hb]	[HHb]	[O ₂ Hb]	[HHb]
Bedingung	$F_{1,56} = 1.86$ p = .18	$F_{1,56} = 0.00$ p = .97	$F_{1,56} = 0.00$ p = .96	$F_{1,56} = 0.21$ p = .65
Diagnose	$F_{1,56} = 0.00$ p = .98	$F_{1,56} = 5.79$ p < .05	$F_{1,56} = 0.14$ p = .71	$F_{1,56} = 3.71$ p = .06
Bedingung x Diagnose	$F_{1,56} = 0.07$ p = .80	$F_{1,56} = 3.68$ p = .06	$F_{1,56} = 2.14$ p = .15	$F_{1,56} = 0.00$ p = .97

Anmerkungen: Hervorgehobene Werte signifikant nach $p < .05$.

Tabelle C2-c Korrelationen Line Orientation Verhalten T2

	Line Orientation		Farben	
	AD	Kontrollen	AD	Kontrollen
MMST	$r_{(8)} = .496$ p = .175	$r_{(48)} = .230$ p = .116	$r_{(8)} = .091$ p = .816	$r_{(48)} = .342$ p = .017
DemTect	$r_{(8)} = .169$ p = .664	$r_{(48)} = .021$ p = .889	$r_{(8)} = .171$ p = .660	$r_{(48)} = .355$ p = .013

Anmerkungen: korrigiertes α – Niveau: $p < .0125$.

C.3 Line Orientation T1-T2

Tabelle C3-a ANOVA Verhaltensdaten Line Orientation T1-T2

	$F_{1,55}$	p
Bedingung	600.45	< .001
Diagnose	3.20	.08
Zeit	5.59	< .05
Bedingung x Diagnose	2.54	.12
Bedingung x Zeit	13.70	< .001
Zeit x Diagnose	0.20	.65
Bedingung x Diagnose x Zeit	1.14	.29

Anmerkungen: Hervorgehobene Werte signifikant nach $p < .05$.

Tabelle C3-b ANOVA NIRS-Daten Line Orientation T1-T2

	links		rechts	
	[O₂Hb]	[HHb]	[O₂Hb]	[HHb]
Bedingung	$F_{1,55} = 4.81$ p < .05	$F_{1,55} = 0.79$ p = .38	$F_{1,55} = 1.59$ p = .21	$F_{1,55} = 0.05$ p = .82
Diagnose	$F_{1,55} = 0.00$ p = .95	$F_{1,55} = 0.02$ p = .88	$F_{1,55} = 0.50$ p = .48	$F_{1,55} = 0.48$ p = .49
Zeit	$F_{1,55} = 0.56$ p = .46	$F_{1,55} = 0.51$ p = .48	$F_{1,55} = 0.01$ p = .94	$F_{1,55} = 2.77$ p = .10
Bedingung x Diagnose	$F_{1,55} = 0.06$ p = .81	$F_{1,55} = 3.07$ p = .09	$F_{1,55} = 1.16$ p = .29	$F_{1,55} = 0.01$ p = .91
Bedingung x Zeit	$F_{1,55} = 0.95$ p = .33	$F_{1,55} = 0.42$ p = .52	$F_{1,55} = 3.24$ p = .08	$F_{1,55} = 0.58$ p = .45
Zeit x Diagnose	$F_{1,55} = 0.02$ p = .89	$F_{1,55} = 1.81$ p = .19	$F_{1,55} = 0.11$ p = .74	$F_{1,55} = 0.76$ p = .39
Bedingung x Zeit	$F_{1,55} = 0.41$ p = .53	$F_{1,55} = 0.07$ p = .79	$F_{1,55} = 0.70$ p = .41	$F_{1,55} = 0.01$ p = .94

Anmerkungen: Hervorgehobene Werte signifikant nach $p < .05$.

Tabelle C3-c Korrelationen Line Orientation Verhalten T1-T2

	Line Orientation		Farben	
	AD	Kontrollen	AD	Kontrollen
Diff.	$r_{(8)} = -.054$	$r_{(48)} = .402$	$r_{(8)} = -.387$	$r_{(48)} = .145$
MMST	$p = .89$	$p = < .01$	$p = .30$	$p = .33$
Diff.	$r_{(8)} = .085$	$r_{(48)} = .347$	$r_{(8)} = .656$	$r_{(48)} = .448$
DemTect	$p = .83$	$p < .05$	$p = .06$	$p < .01$

Anmerkungen: Hervorgehobene Werte signifikant nach $p < .05$.

D. Analysen Wortflüssigkeit Buchstabenversion

D.1 Wortflüssigkeit Buchstaben T1

Tabelle D1-a ANOVA Verhaltensdaten VFT Buchstaben T1

	$F_{1,138}$	p
Bedingung	98.24	< .001
Diagnose	2.08	.15
Bedingung x Diagnose	59.87	< .001

Anmerkungen: Hervorgehobene Werte signifikant nach $p < .05$.

Tabelle D1-b ANOVA NIRS-Daten VFT Buchstaben T1

	links		rechts	
	[O ₂ Hb]	[HHb]	[O ₂ Hb]	[HHb]
Bedingung	$F_{1,138} =$ 120.48 p < .001	$F_{1,138} =$ 25.67 p < .001	$F_{1,138} =$ 82.18 p < .001	$F_{1,138} =$ 3.08 p = .08
Diagnose	$F_{1,138} =$ 0.37 p = .54	$F_{1,138} =$ 2.11 p = .15	$F_{1,138} =$ 0.04 p = .85	$F_{1,138} =$ 3.63 p = .06
Bedingung x Diagnose	$F_{1,138} =$ 10.57 p < .01	$F_{1,138} =$ 0.80 p = .37	$F_{1,138} =$ 8.12 p < .01	$F_{1,138} =$ 0.02 p = .90

Anmerkungen: Hervorgehobene Werte signifikant nach $p < .05$.

Tabelle D1-c Korrelationen VFT Buchstaben Verhalten T1

	Buchstaben		Wochentage	
	AD	Kontrollen	AD	Kontrollen
MMST	$r_{(71)} =$.622 p < .0125	$r_{(67)} =$.188 p = .124	$r_{(71)} =$.049 p = .703	$r_{(67)} =$.221 p = .070
DemTect	$r_{(71)} =$.671 p < .0125	$r_{(67)} =$.071 p = .563	$r_{(71)} =$.078 p = .576	$r_{(67)} =$.024 p = .845

Anmerkungen: korrigiertes α – Niveau: $p < .0125$.

D.2 Wortflüssigkeit Buchstaben T2

Tabelle D2-a ANOVA Verhaltensdaten VFT Buchstaben T2

	$F_{1,60}$	p
Bedingung	66.43	< .001
Diagnose	32.68	< .001
Bedingung x Diagnose	7.78	< .01

Anmerkungen: Hervorgehobene Werte signifikant nach $p < .05$.

Tabelle D2-b ANOVA NIRS-Daten VFT Buchstaben T2

	links		rechts	
	[O₂Hb]	[HHb]	[O₂Hb]	[HHb]
Bedingung	$F_{1,60} = 14.36$	$F_{1,60} = 1.86$	$F_{1,60} = 12.46$	$F_{1,60} = 4.28$
	p < .001	p = .18	p < .01	p < .05
Diagnose	$F_{1,60} = 0.16$	$F_{1,60} = 1.12$	$F_{1,60} = 0.27$	$F_{1,60} = 0.01$
	p = .69	p = .29	p = .61	p = .92
Bedingung x Diagnose	$F_{1,60} = 5.84$	$F_{1,60} = 0.00$	$F_{1,60} = 2.84$	$F_{1,60} = 0.78$
	p < .05	p = .99	p = .10	p = .38

Anmerkungen: Hervorgehobene Werte signifikant nach $p < .05$.

Tabelle D2-c Korrelationen VFT Buchstaben Verhalten T2

	Buchstaben		Wochentage	
	AD	Kontrollen	AD	Kontrollen
MMST	$r_{(12)} = .713$	$r_{(48)} = .106$	$r_{(12)} = -.238$	$r_{(48)} = -.092$
	p < .0125	p = .467	p = .434	p = .528
DemTect	$r_{(12)} = .717$	$r_{(48)} = .427$	$r_{(12)} = -.191$	$r_{(48)} = -.216$
	p < .0125	p < .0125	p = .533	p = .137

Anmerkungen: korrigiertes α – Niveau: $p < .0125$.

D.3 Wortflüssigkeit Buchstaben T1-T2

Tabelle D3-a ANOVA Verhaltensdaten VFT Buchstaben T1-T2

	$F_{1,60}$	p
Bedingung	89.99	< .001
Diagnose	23.77	< .001
Zeit	0.25	.62
Bedingung x Diagnose	15.74	< .001
Bedingung x Zeit	6.15	< .05
Zeit x Diagnose	1.80	.19
Bedingung x Diagnose x Zeit	0.00	.95

Anmerkungen Hervorgehobene Werte signifikant nach $p < .05$.

Tabelle D3-b ANOVA NIRS-Daten VFT Buchstaben T1-T2

	links		rechts	
	[O ₂ Hb]	[HHb]	[O ₂ Hb]	[HHb]
Bedingung	$F_{1,60} = 39.99$ p < .001	$F_{1,60} = 4.97$ p < .05	$F_{1,60} = 28.09$ p < .001	$F_{1,60} = 8.21$ p < .01
Diagnose	$F_{1,60} = 1.72$ p = .20	$F_{1,60} = 0.47$ p = .50	$F_{1,60} = 0.47$ p = .50	$F_{1,60} = 0.01$ p = .91
Zeit	$F_{1,60} = 10.79$ p < .01	$F_{1,60} = 0.09$ p = .77	$F_{1,60} = 9.37$ p < .01	$F_{1,60} = 0.48$ p = .49
Bedingung x Diagnose	$F_{1,60} = 3.69$ p = .06	$F_{1,60} = 0.00$ p = .97	$F_{1,60} = 2.14$ p = .15	$F_{1,60} = 2.98$ p = .09
Bedingung x Zeit	$F_{1,60} = 8.14$ p < .01	$F_{1,60} = 0.06$ p = .81	$F_{1,60} = 3.19$ p = .08	$F_{1,60} = 0.02$ p = .90
Zeit x Diagnose	$F_{1,60} = 1.79$ p = .19	$F_{1,60} = 0.83$ p = .37	$F_{1,60} = 0.06$ p = .81	$F_{1,60} = 0.09$ p = .76
Bedingung x Zeit	$F_{1,60} = 2.91$ p = .09	$F_{1,60} = 0.00$ p = .97	$F_{1,60} = 0.39$ p = .54	$F_{1,60} = 0.35$ p = .56

Anmerkungen: Hervorgehobene Werte signifikant nach $p < .05$.

Tabelle D3-c Korrelationen VFT Buchstaben Verhalten T1-T2

	Diff. Buchstaben		Diff. Wochentage	
	AD	Kontrollen	AD	Kontrollen
Diff.	$r_{(12)} = -.521$	$r_{(48)} = .084$	$r_{(12)} = -.058$	$r_{(48)} = -.008$
MMST	$p = .083$	$p = .567$	$p = .858$	$p = .958$
Diff.	$r_{(12)} = .275$	$r_{(48)} = -.203$	$r_{(12)} = -.009$	$r_{(48)} = .032$
DemTect	$p = .387$	$p = .162$	$p = .978$	$p = .825$

E. Analysen Wortflüssigkeit Katergorien

E.1 Wortflüssigkeit Kategorien T1

Tabelle E1-a ANOVA Verhaltensdaten VFT Kategorien T1

	$F_{1,138}$	p
Bedingung	65.91	< .001
Diagnose	6.47	< .05
Bedingung x Diagnose	54.32	< .001

Anmerkungen: Hervorgehobene Werte signifikant nach $p < .05$.

Tabelle E1-b ANOVA NIRS-Daten VFT Kategorien T1

	links		rechts	
	[O ₂ Hb]	[HHb]	[O ₂ Hb]	[HHb]
Bedingung	$F_{1,138} = \mathbf{81.30}$ p < .001	$F_{1,138} = \mathbf{4.04}$ p < .05	$F_{1,138} = \mathbf{65.45}$ p < .001	$F_{1,138} = 2.30$ p = .13
Diagnose	$F_{1,138} = 0.84$ p = .36	$F_{1,138} = 2.83$ p = .10	$F_{1,138} = 1.36$ p = .25	$F_{1,138} = 0.02$ p = .90
Bedingung x Diagnose	$F_{1,138} = 0.20$ p = .65	$F_{1,138} = 0.94$ p = .34	$F_{1,138} = 0.01$ p = .94	$F_{1,138} = 0.92$ p = .34

Anmerkungen: Hervorgehobene Werte signifikant nach $p < .05$.

Tabelle E1-c Korrelationen VFT Kategorien Verhalten T1

	Buchstaben		Wochentage	
	AD	Kontrollen	AD	Kontrollen
MMST	$r_{(71)} = \mathbf{.572}$ p < .0125	$r_{(67)} = .278$ p = .022	$r_{(71)} = .116$ p = .371	$r_{(67)} = .221$ p = .070
DemTect	$r_{(71)} = \mathbf{.522}$ p < .0125	$r_{(67)} = \mathbf{.347}$ p < .0125	$r_{(71)} = \mathbf{.380}$ p < .0125	$r_{(67)} = .285$ p = .018

Anmerkungen: korrigiertes α – Niveau: $p < .0125$.

E.2 Wortflüssigkeit Kategorien T2

Tabelle E2-a ANOVA Verhaltensdaten VFT Kategorien T2

	$F_{1,61}$	p
Bedingung	8.85	< .01
Diagnose	43.13	< .001
Bedingung x Diagnose	26.67	< .001

Anmerkungen: Hervorgehobene Werte signifikant nach $p < .05$.

Tabelle E2-b ANOVA NIRS-Daten VFT Kategorien T2

	links		rechts	
	[O₂Hb]	[HHb]	[O₂Hb]	[HHb]
Bedingung	$F_{1,61} = 0.72$ p = .40	$F_{1,61} = \mathbf{11.98}$ p < .01	$F_{1,61} = \mathbf{8.65}$ p < .01	$F_{1,61} = 0.34$ p = .56
Diagnose	$F_{1,61} = 2.85$ p = .10	$F_{1,61} = 0.18$ p = .68	$F_{1,61} = \mathbf{5.39}$ p < .05	$F_{1,61} = 0.70$ p = .41
Bedingung x Diagnose	$F_{1,61} = \mathbf{13.89}$ p < .001	$F_{1,61} = 0.41$ p = .52	$F_{1,61} = 0.12$ p = .73	$F_{1,61} = 2.27$ p = .14

Anmerkungen: Hervorgehobene Werte signifikant nach $p < .05$.

Tabelle E2-c Korrelationen VFT Kategorien Verhalten T2

	Buchstaben		Wochentage	
	AD	Kontrollen	AD	Kontrollen
MMST	$r_{(13)} = .888$ p < .0125	$r_{(48)} = .130$ p = .374	$r_{(13)} = .337$ p = .238	$r_{(48)} = .109$ p = .455
DemTect	$r_{(13)} = .838$ p < .0125	$r_{(48)} = .341$ p = .017	$r_{(13)} = .404$ p = .152	$r_{(48)} = -.041$ p = .781

Anmerkungen: korrigiertes α – Niveau: $p < .0125$.

E.3 Wortflüssigkeit Kategorien T1-T2

Tabelle E3-a ANOVA Verhaltensdaten VFT Kategorien T1-T2

	$F_{1,61}$	p
Bedingung	30.40	< .001
Diagnose	43.37	< .001
Zeit	1.26	.27
Bedingung x Diagnose	44.81	< .001
Bedingung x Zeit	0.04	.84
Zeit x Diagnose	0.10	.75
Bedingung x Diagnose x Zeit	4.87	< .05

Anmerkungen: Hervorgehobene Werte signifikant nach $p < .05$.

Tabelle E3-b ANOVA NIRS-Daten VFT Kategorien T1-T2

	links		rechts	
	[O ₂ Hb]	[HHb]	[O ₂ Hb]	[HHb]
Bedingung	$F_{1,61} = 18.27$ p < .001	$F_{1,61} = 13.23$ p < .01	$F_{1,61} = 21.35$ p < .001	$F_{1,61} = 1.77$ p = .19
Diagnose	$F_{1,61} = 4.60$ p < .05	$F_{1,61} = 0.19$ p = .66	$F_{1,61} = 6.18$ p < .05	$F_{1,61} = 0.59$ p = .44
Zeit	$F_{1,61} = 2.40$ p = .13	$F_{1,61} = 1.43$ p = .24	$F_{1,61} = 2.46$ p = .12	$F_{1,61} = 3.55$ p = .06
Bedingung x Diagnose	$F_{1,61} = 8.42$ p < .01	$F_{1,61} = 0.00$ p = .98	$F_{1,61} = 0.29$ p = .59	$F_{1,61} = 0.10$ p = .75
Bedingung x Zeit	$F_{1,61} = 12.68$ p < .01	$F_{1,61} = 3.28$ p = .08	$F_{1,61} = 1.28$ p = .26	$F_{1,61} = 2.58$ p = .11
Zeit x Diagnose	$F_{1,61} = 0.00$ p = .99	$F_{1,61} = 0.01$ p = .92	$F_{1,61} = 0.14$ p = .71	$F_{1,61} = 0.06$ p = .80
Bedingung x Zeit	$F_{1,61} = 3.65$ p = .06	$F_{1,61} = 0.79$ p = .38	$F_{1,61} = 0.02$ p = .89	$F_{1,61} = 0.39$ p = .54

Anmerkungen: Hervorgehobene Werte signifikant nach $p < .05$.

Tabelle E3-c Korrelationen VFT Kategorien Verhalten T1-T2

	Diff. Kategorien		Diff. Wochentage	
	AD	Kontrollen	AD	Kontrollen
Diff.	$r_{(13)} = .644$	$r_{(48)} = .235$	$r_{(13)} = .304$	$r_{(48)} = .032$
MMST	$p < .05$	$p = .105$	$p = .313$	$p = .825$
Diff.	$r_{(13)} = .357$	$r_{(48)} = -.264$	$r_{(13)} = .199$	$r_{(48)} = .101$
DemTect	$p = .231$	$p = .067$	$p = .515$	$p = .489$

Anmerkungen: Hervorgehobene Werte signifikant nach $p < .05$.

F. Analysen sensorisches Gating

F.1 Sensorisches Gating T1

F.1-a ANOVA [O₂Hb] Sensorisches Gating T1 linkes Probe-Set

Kanal	Bedingung		Bedingung x Diagnose	
	F _{1,95}	p	F _{1,95}	p
1	1.96	.16	0.83	.36
2	0.02	.89	0.65	.42
3	0.16	.70	1.71	.19
4	.00	.96	1.40	.24
5	1.88	.17	1.24	.27
6	0.02	.89	0.11	.74
7	0.67	.42	0.05	.82
8	0.14	.71	0.01	.91
9	0.60	.44	0.40	.53
10	0.02	.88	0.19	.66
11	0.42	.52	1.02	.32
12	0.99	.32	0.28	.60
13	0.87	.35	0.01	.92
14	0.04	.85	0.00	.99
15	0.04	.84	0.10	.75
16	0.01	.93	0.00	1.00
17	0.21	.65	0.12	.73
18	1.15	.29	0.49	.49
19	0.04	.84	0.22	.64
20	0.13	.72	0.08	.76
21	0.15	.70	0.27	.61
22	0.04	.84	0.09	.76

Anmerkungen: Korrigiertes α -Niveau: $p < .0045$

F.1-b ANOVA [O₂Hb] Sensorisches Gating T1 rechtes Probe-Set

Kanal	Bedingung		Bedingung x Diagnose	
	F_{1,95}	p	F_{1,95}	p
23	2.87	.09	1.69	.20
24	0.24	.62	2.32	.13
25	0.01	.94	0.12	.73
26	0.83	.36	0.96	.33
27	0.75	.39	0.00	.95
28	2.28	.13	0.65	.42
29	1.83	.18	1.00	.32
30	1.65	.20	0.21	.65
31	0.48	.49	0.48	.49
32	1.34	.25	0.10	.75
33	0.04	.84	0.24	.63
34	1.43	.24	0.09	.77
35	2.06	.16	2.32	.13
36	2.73	.10	0.31	.58
37	0.01	.94	0.11	.74
38	0.71	.40	0.30	.59
39	0.24	.62	2.43	.12
40	0.00	.97	0.86	.36
41	0.41	.53	0.03	.86
42	1.10	.30	0.15	.70
43	0.23	.64	0.63	.43
44	0.39	.53	0.44	.51

Anmerkungen: Korrigiertes α -Niveau: $p < .0045$

F.2 Sensorisches Gating T2

F.2-a ANOVA [O₂Hb] Sensorisches Gating T2 linkes Probe-Set

Kanal	Bedingung		Bedingung x Diagnose	
	F _{1,56}	p	F _{1,56}	p
1	0.35	.56	2.74	.10
2	0.92	.34	3.39	.07
3	0.73	.40	1.61	.21
4	3.22	.08	0.11	.75
5	1.68	.20	3.01	.09
6	0.02	.90	0.00	.98
7	0.16	.69	1.70	.20
8	3.03	.09	0.62	.43
9	0.38	.54	0.38	.54
10	0.47	.50	0.34	.56
11	0.01	.93	0.54	.47
12	1.39	.24	0.54	.47
13	0.03	.86	0.36	.55
14	0.74	.39	1.33	.25
15	0.17	.68	0.06	.81
16	2.35	.13	1.46	.23
17	0.69	.41	0.00	.96
18	0.19	.66	0.66	.42
19	0.75	.39	0.50	.48
20	0.00	1.00	0.05	.82
21	2.59	.11	3.35	.07
22	0.09	.76	0.02	.90

Anmerkungen: Korrigiertes α -Niveau: $p < .0039$

F.2-a ANOVA [O₂Hb] Sensorisches Gating T2 linkes Probe-Set

Kanal	Bedingung		Bedingung x Diagnose	
	F _{1,56}	p	F _{1,56}	p
23	1.80	.19	0.12	.73
24	0.91	.34	0.07	.80
25	0.13	.72	0.04	.84
26	0.22	.64	0.27	.60
27	0.00	.99	0.30	.59
28	1.05	.31	0.16	.69
29	0.71	.40	1.62	.21
30	0.30	.59	0.34	.56
31	0.13	.72	0.76	.39
32	1.16	.29	0.51	.48
33	2.63	.11	0.72	.40
34	2.76	.10	0.96	.33
35	0.35	.62	0.13	.73
36	0.44	.51	0.10	.75
37	0.68	.41	0.06	.80
38	0.00	.99	0.09	.77
39	0.02	.88	0.07	.79
40	0.44	.51	0.00	.99
41	0.00	.97	0.16	.69
42	0.97	.33	0.45	.51
43	0.52	.48	0.14	.71
44	0.04	.85	0.04	.84

Anmerkungen: Korrigiertes α -Niveau: $p < .0039$

F.3 Sensorisches Gating T1-T2

F.3-a ANOVA [O₂Hb] Sensorisches Gating T1-T2 linkes Probe-Set

Kanal	Zeit x Bedingung		Zeit x Bedingung x Diagnose	
	F _{1,56}	p	F _{1,56}	p
1	1.02	.32	1.01	.32
2	0.89	.35	3.95	.05
3	0.53	.47	3.01	.09
4	1.99	.16	0.07	.80
5	1.91	.17	4.00	.05
6	0.24	.62	0.35	.55
7	0.03	.87	2.12	.15
8	2.85	.10	0.73	.40
9	0.17	.68	0.33	.57
10	0.62	.43	0.84	.36
11	0.03	.85	2.55	.12
12	1.33	.25	0.30	.59
13	0.07	.79	0.86	.36
14	0.73	.40	0.83	.37
15	0.92	.34	0.17	.68
16	0.77	.39	0.30	.59
17	0.25	.62	0.11	.75
18	0.69	.41	1.17	.28
19	0.57	.45	0.02	.88
20	0.05	.83	0.20	.66
21	2.07	.16	2.70	.11
22	0.30	.59	0.36	.55

Anmerkungen: Korrigiertes α -Niveau: $p < .0011$

F.3-b ANOVA [O₂Hb] Sensorisches Gating T1-T2 rechtes Probe-Set

Kanal	Zeit x Bedingung		Zeit x Bedingung x Diagnose	
	F _{1,56}	p	F _{1,56}	p
23	0.95	.33	2.02	.16
24	0.12	.73	2.05	.16
25	0.00	.98	0.11	.75
26	0.21	.65	0.98	.33
27	0.46	.50	0.01	.91
28	2.40	.13	0.64	.43
29	0.11	.71	0.17	.68
30	0.34	.56	0.42	.52
31	0.52	.47	0.56	.46
32	0.24	.63	0.13	.72
33	0.00	.99	0.49	.49
34	1.18	.28	0.10	.75
35	0.84	.36	0.14	.71
36	0.06	.81	0.08	.78
37	3.10	.08	1.94	.17
38	0.60	.44	1.35	.25
39	0.36	.55	0.05	.82
40	0.18	.68	0.36	.55
41	0.27	.60	0.07	.80
42	0.46	.50	0.05	.82
43	0.72	.40	0.08	.79
44	0.34	.56	0.10	.75

Anmerkungen: Korrigiertes α -Niveau: $p < .0011$

G. Korrelationen zwischen den Paradigmen

G.1 Korrelationen Verhaltensdaten

G.1-a Korrelationen Verhaltensdaten AD-Patienten

	Buchstaben	Kategorien	Line Orientation	Gating- Quotient
Buchstaben		$r_{(71)} = .730$ $p < .001$	$r_{(48)} = .460$ $p < .01$	$r_{(33)} = -.005$ $p = .976$
Kategorien	$r_{(71)} = .730$ $p < .001$		$r_{(48)} = .259$ $p = .071$	$r_{(33)} = -.171$ $p = .334$
Line	$r_{(48)} = .460$	$r_{(48)} = .259$		$r_{(33)} = -.066$
Orientation	$p < .01$	$p = .071$		$p = .738$
Gating- Quotient	$r_{(33)} = -.005$ $p = .976$	$r_{(33)} = -.171$ $p = .334$	$r_{(33)} = -.066$ $p = .738$	

Anmerkungen: Hervorgehobene Werte signifikant nach $p < .05$.

G.1-b Korrelationen Verhaltensdaten Kontrollen

	Buchstaben	Kategorien	Line Orientation	Gating- Quotient
Buchstaben		$r_{(67)} = .400$ $p < .01$	$r_{(67)} = -.096$ $p = .436$	$r_{(58)} = -.149$ $p = .260$
Kategorien	$r_{(67)} = .400$ $p < .01$		$r_{(67)} = .090$ $p = .466$	$r_{(58)} = -.013$ $p = .924$
Line	$r_{(67)} = -.096$	$r_{(67)} = .090$		$r_{(58)} = .003$
Orientation	$p = .436$	$p = .466$		$p = .985$
Gating- Quotient	$r_{(58)} = -.149$ $p = .260$	$r_{(58)} = -.013$ $p = .924$	$r_{(58)} = .003$ $p = .985$	

Anmerkungen: Hervorgehobene Werte signifikant nach $p < .05$.

G.2 Korrelationen funktionelle Daten

G.2-a Korrelationen der aufgabenbezogene Aktivierungen [O₂Hb] AD-Patienten

		Line Orientation		Buchstaben		Kategorien		Q
		links	rechts	links	rechts	links	rechts	
Line Orientation	links		$r_{(56)} = .25$ $p = .07$	$r_{(52)} = .25$ $p = .08$	$r_{(52)} = .16$ $p = .25$	$r_{(52)} = .10$ $p = .47$	$r_{(52)} = .05$ $p = .72$	$r_{(27)} = .10$ $p = .61$
	rechts	$r_{(56)} = .25$ $p = .07$		$r_{(52)} = .38$ $p < .01$	$r_{(52)} = .24$ $p = .09$	$r_{(52)} = .35$ $p < .05$	$r_{(52)} = .14$ $p = .33$	$r_{(52)} = -.07$ $p = .72$
Buchstaben	links	$r_{(52)} = .25$ $p = .08$	$r_{(52)} = .38$ $p < .01$		$r_{(71)} = .71$ $p < .001$	$r_{(70)} = .42$ $p < .001$	$r_{(70)} = .32$ $p < .01$	$r_{(33)} = .07$ $p = .69$
	rechts	$r_{(52)} = .16$ $p = .25$	$r_{(52)} = .24$ $p = .09$	$r_{(71)} = .71$ $p < .001$		$r_{(70)} = .23$ $p = .06$	$r_{(70)} = .36$ $p < .01$	$r_{(33)} = -.15$ $p = .41$
Kategorien	links	$r_{(52)} = .10$ $p = .47$	$r_{(52)} = .35$ $p < .05$	$r_{(70)} = .42$ $p < .001$	$r_{(70)} = .23$ $p = .06$		$r_{(70)} = .36$ $p < .01$	$r_{(33)} = .05$ $p = .77$
	rechts	$r_{(52)} = .05$ $p = .72$	$r_{(52)} = .14$ $p = .33$	$r_{(70)} = .32$ $p < .01$	$r_{(70)} = .36$ $p < .01$	$r_{(70)} = .36$ $p < .01$		$r_{(33)} = -.06$ $p = .74$
	Q	$r_{(27)} = .10$ $p = .61$	$r_{(52)} = -.07$ $p = .72$	$r_{(33)} = .07$ $p = .69$	$r_{(33)} = -.15$ $p = .41$	$r_{(33)} = .05$ $p = .77$	$r_{(33)} = -.06$ $p = .74$	

Anmerkungen: links = linke ROI, rechts = rechte ROI, Q = Gating Quotient (A(S₂)/A(S₁)), hervorgehobene Werte signifikant nach $p < .05$.

G.2-b Korrelationen der aufgabenbezogene Aktivierungen [O₂Hb] Kontrollen

		Line Orientation		Buchstaben		Kategorien		Q
		links	rechts	links	rechts	links	rechts	
Line Orientation	links	$r_{(67)} = .65$	$r_{(67)} = .02$	$r_{(67)} = .17$	$r_{(67)} = .11$	$r_{(67)} = .09$	$r_{(67)} = .09$	$r_{(58)} = -.09$
	rechts	$p < .001$	$p = .85$	$p = .18$	$p = .38$	$p = .46$	$p = .52$	
Buchstaben	links	$r_{(67)} = .65$	$r_{(67)} = .03$	$r_{(67)} = .04$	$r_{(67)} = .06$	$r_{(67)} = -.02$	$r_{(67)} = -.02$	$r_{(58)} = -.03$
	rechts	$p < .001$	$p = .80$	$p = .74$	$p = .64$	$p = .90$	$p = .82$	
Kategorien	links	$r_{(67)} = .02$	$r_{(67)} = .03$	$r_{(67)} = .87$	$r_{(67)} = .28$	$r_{(67)} = .23$	$r_{(67)} = .23$	$r_{(58)} = -.16$
	rechts	$p = .85$	$p = .80$	$p < .001$	$p < .05$	$p = .06$	$p = .23$	
Q	links	$r_{(67)} = .17$	$r_{(67)} = .04$	$r_{(67)} = .87$	$r_{(67)} = .25$	$r_{(67)} = .28$	$r_{(67)} = .28$	$r_{(58)} = -.14$
	rechts	$p = .18$	$p = .74$	$p < .001$	$p < .05$	$p < .05$	$p < .05$	$p = .27$
Q	links	$r_{(67)} = .11$	$r_{(67)} = .06$	$r_{(67)} = .28$	$r_{(67)} = .25$	$r_{(67)} = .84$	$r_{(67)} = .84$	$r_{(58)} = -.17$
	rechts	$p = .38$	$p = .64$	$p < .05$	$p < .05$	$p < .001$	$p < .001$	$p = .19$
Q	links	$r_{(67)} = .09$	$r_{(67)} = -.02$	$r_{(67)} = .23$	$r_{(67)} = .28$	$r_{(67)} = .84$	$r_{(67)} = .84$	$r_{(58)} = -.11$
	rechts	$p = .46$	$p = .90$	$p = .06$	$p < .05$	$p < .001$	$p < .001$	$p = .42$
Q	links	$r_{(58)} = -.09$	$r_{(58)} = -.03$	$r_{(58)} = -.16$	$r_{(58)} = -.14$	$r_{(58)} = -.17$	$r_{(58)} = -.11$	
	rechts	$p = .52$	$p = .82$	$p = .23$	$p = .27$	$p = .19$	$p = .42$	

Anmerkungen: links = linke ROI, rechts = rechte ROI, Q = Gating Quotient (A(S₂)/A(S₁)), hervorgehobene Werte signifikant nach $p < .05$.

H. Sensorisches Gating – Differenzmaß

Die Gating-Differenz wurde folgendermaßen berechnet: Amplitude S1 - Amplitude S2. Größere Werte sprechen also für ein besseres sensorisches Gating.

H.1 Sensorisches Gating – Differenzmaß T1

Zum ersten Messzeitpunkt zeigte sich kein Unterschied in der Gating-Differenz zwischen Patienten mit Alzheimer-Erkrankung und gesunden älteren Kontrollen (AD: 1.91 ± 2.12 ; KON: 2.58 ± 3.16 ; $t_{93,4} = -1.25$, $p = .22$; s. Abbildung H.1-a)

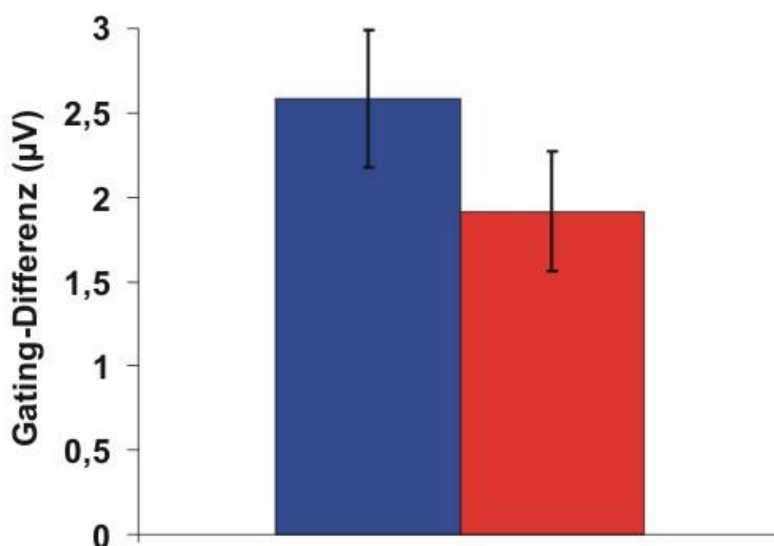


Abbildung H.1-a: Mittlere Gating-Differenz während des P50 Doppelklick-Paradigmas, Fehlerbalken bezeichnen den Standardfehler des Mittelwerts.

H.2 Sensorisches Gating – Differenzmaß T2

Zum zweiten Messzeitpunkt zeigte sich kein Unterschied in der Gating-Differenz zwischen Patienten mit Alzheimer-Erkrankung und gesunden älteren Kontrollen (AD: 1.54 ± 2.61 ; KON: 2.94 ± 3.74 ; $t_{55} = -1.22$, $p = .23$).

H.3 Sensorisches Gating – Differenzmaß T1-T2

Zwischen den beiden Messzeitpunkten veränderten sich die Versuchspersonen nicht in ihrer Gating-Differenz, weder die Patienten, noch die Kontrollen (s. H.3-a).

H.3-a Vergleich Gating-Differenz T1-T2, t-Tests

Alzheimer-Patienten	Kontrollen
$t_{11} = 0.42, p = .68$	$t_{44} = -0.44, p = .66$

H.3-b Korrelation der Gating-Differenz zwischen den beiden Messzeitpunkten

Alzheimer-Patienten	Kontrollen
$r_{(11)} = .08$	$r_{(44)} = .41$
$p = .81$	$p < .01$

Anmerkungen: Hervorgehobene Werte signifikant nach $p < .05$.

I. Korrelationen der NIRS-Daten über die Zeit

	Line Orientation		Buchstaben		Kategorien	
	links	rechts	links	rechts	links	rechts
AD	$r_{(8)} = .39$ p = .31	$r_{(8)} = .10$ p = .80	$r_{(12)} = .48$ p = .09	$r_{(12)} = .55$ p = .05	$r_{(13)} = .10$ p = .74	$r_{(13)} = .23$ p = .43
Kon	$r_{(48)} = .21$ p = .14	$r_{(48)} = .40$ p < .01	$r_{(48)} = .47$ p < .01	$r_{(48)} = .28$ p < .05	$r_{(48)} = .10$ p = .49	$r_{(48)} = .10$ p = .52

Anmerkungen: links = linke ROI, rechts = rechte ROI; AD = Patienten mit Alzheimer-Erkrankung, Kon = Kontrollen. Hervorgehobene Werte signifikant nach $p < .05$.

J. Sensorisches Gating – Medikamenteneffekte

J.1 Mittelwerte Gating-Quotient Medikamentengruppen

	AD (ACE-I) N = 6	AD N = 30	KON N = 61
Q	0.75 ± 0.49	0.61 ± 0.61	0.66 ± 0.64

Anmerkungen: Q = Gating-Quotient ($A(S_2)/A(S_1)$), AD = Patienten mit Alzheimer-Erkrankung, KON = Kontrollen, AD (ACE-I) = Patienten mit Alzheimer-Erkrankung behandelt mit Acetylcholinesteraseinhibitoren.

J.2 T-Tests Gating-Quotient Medikamentengruppen

AD (ACE-I) vs AD	AD (ACE-I) vs Kon	AD vs Kon
$t_{34} = 0.50$ p = .62	$t_{65} = 0.34$ p = .74	$t_{89} = -0.30$ p = .76

Anmerkungen: AD = Patienten mit Alzheimer-Erkrankung, KON = Kontrollen, AD (ACE-I) = Patienten mit Alzheimer-Erkrankung behandelt mit Acetylcholinesteraseinhibitoren.

Danksagung

Mein Dank gilt zunächst Prof. Dr. Paul Pauli, für die Möglichkeit zur Promotion am Lehrstuhl für Psychologie I in Würzburg.

Ich danke Prof. Dr. Andreas Fallgatter für die wissenschaftliche Betreuung und Unterstützung in den vergangenen Jahren, die angenehme Arbeitsatmosphäre und die Bereitschaft, immer alles möglich zu machen.

Besonders danken möchte ich auch Ann-Christine Ehlis für ihre zeitnahe und akribische Korrektur dieser Arbeit, ihre geduldige Beantwortung so vieler Fragen, unzählige Diskussionen, jahrelange Schokoladenzufuhr und die „Freunde der Wissenschaft“. Dank ihr war vieles nur „halb so schlimm“. Für Freundschaft kann man sich nicht bedanken. Man kann sie nur erwidern.

Weiterhin bedanke ich mich bei Michael Plichta für seine stete Hilfsbereitschaft bei Auswertungsfragen und seine unermüdliche Unterstützung im ewigen Kampf mit Matlab, bei Ramona Tägliche, durch deren freundliche Hilfe sich jede Messung ein wenig verkürzte und auch der sportliche Ausgleich zur Laborarbeit nicht zu kurz kam, bei Thomas Polak für seine engagierte und freundliche Zusammenarbeit in allen Demenzprojekten, bei Martin Scheckmann für den einen oder anderen Denkanstoß und ein wenig Ordnungssinn, bei Thomas Dresler für die gegenseitige Motivation und Unterstützung in der Abschlussphase unserer Arbeiten, bei Inge Gröbner für die Einführung in die Messmethoden und so manche freundliche Terminerinnerung und bei Wilma Harnisch für drei Monate an einem ruhigen Rechner in der HNO-Klinik.

Außerdem gilt mein Dank der gesamten Arbeitsgruppe „Psychophysiologie und funktionelle Bildgebung“. Ohne die gute Zusammenarbeit, die gegenseitige Unterstützung und die freundliche Atmosphäre hätte sich diese Arbeit um einiges unangenehmer, schwieriger und kaffeeärmer gestaltet.

Ich danke allen Versuchspersonen und Patienten, die im Laufe der Jahre an meiner Untersuchung teilgenommen haben, und allen Ärzten der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Uniklinik Würzburg, die mir bei der Rekrutierung unter die Arme gegriffen haben. Vielen Dank auch an Martina Rothenhöfer und ihre Gedächtnistrainingsgruppe.

Dank gilt auch meinen Eltern, die meine Arbeit nicht nur mit regem und stetigem Interesse verfolgten, sondern auch nicht davor zurückschreckten, selbst den Kopf dafür hinzuhalten.

Und zu guter Letzt: Wolfgang, für den das einfache Wort „danke“ niemals ausreichen wird.